UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 — N° 8

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME D'IRRITATION

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES IRRITATIONS ADVENTITIELLES DE L'AORTE ABDOMINALE

(Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 13 Octobre 1952

PAR

Pierre-Louis MERCERON

Élève du Service de Santé de la Marine ; Externe des Hôpitaux ; Diplômé de Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports ; Diplômé de Médecine Tropicale ; Diplômé de la Marine Marchande ; Diplômé de Médecine Aéronautique ; Diplômé de Médecine du Travail.

Né le 4 Juin 1927, à PARIS (XVI[e])

Examinateurs de la Thèse

MM. FABRE, Professeur	*Président*	
SARIC, Professeur.....		*Juges.*
M[lle] ROUGIER, maître de conférences agrégé.		
M. LENG-LÉVY, agrégé.....		

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952 — N° 8

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU SYNDROME D'IRRITATION

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DES IRRITATIONS ADVENTITIELLES DE L'AORTE ABDOMINALE

(Travail du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 13 Octobre 1952

PAR

Pierre-Louis MERCERON

Élève du Service de Santé de la Marine ; Externe des Hôpitaux ; Diplômé de Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports ; Diplômé de Médecine Tropicale ; Diplômé de la Marine Marchande ; Diplômé de Médecine Aéronautique ; Diplômé de Médecine du Travail.

Né le 4 Juin 1927, à PARIS (XVI[e])

Examinateurs de la Thèse

MM. FABRE, Professeur ..... *Président*
SARIC, Professeur.....
M[lle] ROUGIER, maître de conférences agrégé. *Juges.*
M. LENG-LÉVY, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPÉRIÉ, CHELLE.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Pathologie générale et expérimentale	SARIC.
id.	BROUSTET.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE.
id.	MASSÉ.	Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie	DUFOUR.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Chimie	MESNARD	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Matière médicale	GOLSE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie	VITTE.	Thérapeutique	BROUSTET
Physiologie	FABRE.		
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Médecine générale	N.....	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
id.	BERGOUIGNAN.	Histologie	N.....
id.	LENG-LÉVY.	Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	N.....	Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
id.	LAUMONIER.	Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
id.	CHAVANNAZ.	Odonto-stomatologie	N.....
Obstétrique	MAHON.	Urologie	LANGE.
id.	CHASTRUSSE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Médecine opératoire	N.....	Pharmacie galénique	N.....
Accouchements	PÉRY	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Puériculture	VERGER.	Chimie biologique	NEUZIL.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	COUSTOU.	id.	VILLAR.
Anatomie	RIGAUD.	Zoologie pharmaceutique	BAILANGER.
Chimie générale et analytique	BABIN.	Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.
Cryptogamie	LAUBIE.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA FEMME

A MA FILLE VÉRONIQUE

A MON GRAND-PÈRE ET A MES GRAND'MÈRES

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MON FRÈRE ET A MES SŒURS

A MON BEAU-FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

A TOUS LES MIENS

A Monsieur le Médecin Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A TOUS MES CAMARADES ET AMIS
DE L'ÉCOLE PRÉPARATOIRE DE MÉDECINE
DE GRENOBLE,
DE LA FACULTÉ, DE L'EXTERNAT,
DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE DE BORDEAUX

A TOUS CEUX QUI, AU LABORATOIRE
DE PHYSIOLOGIE, M'ONT PRÊTÉ PENDANT
CETTE ANNÉE UN AMICAL CONCOURS

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEYER
Médecin Principal de la Marine
Spécialiste des Hôpitaux de la Marine

Qui, en effectuant au Laboratoire de l'Ecole de Santé Navale, tous les examens histopathologiques, nous a tant aidé dans notre travail, respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BÉNELLI
Médecin Principal de la Marine
Professeur agrégé du Service de Santé de la Marine

Qui, sans compter et avec une souriante bienveillance, nous a prodigué ses conseils et guidé pas à pas dans l'exécution de ce travail ; qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre très profonde et respectueuse reconnaissance.

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE BORDEAUX
DE STAGES ET DE L'EXTERNAT DE L'ÉCOLE
DE SANTÉ NAVALE

A NOTRE JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur Agrégé J. LENG-LÉVY

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for courage in the cause of Freedom

Toute notre reconnaissance pour ses conseils et son amicale bienveillance.

Mademoiselle G. ROUGIER

Maître de Conférences Agrégé
Officier d'Académie

Dont la bienveillante sollicitude risque d'être déçue par ce modeste travail, témoignage de notre gratitude.

Monsieur le Professeur René SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale
Médecin des Hôpitaux

Hommage respectueux.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur FABRE

Professeur de Physiologie
Directeur de l'Institut d'Education Physique
Officier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Vous avez eu l'amabilité de nous accueillir dans votre laboratoire et de nous confier ce sujet de recherches. Sans cesse, durant cette année, vous nous avez guidé dans notre expérimentation, et vos conseils en ont permis la réalisation. Cette confiance, dont vous avez fait preuve envers nous, avec l'honneur que vous nous faites aujourd'hui en présidant cette thèse, nous ne saurions assez vous en remercier ; et ce modeste travail ne constitue qu'un faible témoignage de la profonde et respectueuse reconnaissance que nous voudrions exprimer ici.

INTRODUCTION

C'est en 1934 que REILLY et ses collaborateurs publièrent leur premier mémoire sur les effets que peuvent avoir, sur les viscères, le dépôt de substances irritantes sur des formations nerveuses végétatives. Depuis, les expérimentateurs ont accumulé les observations à ce sujet ; ils ont varié à l'infini les modalités et le siège de l'irritation, précisé le substratum des lésions qui en résultent. Les phénomènes de cet ordre, dont les caractères principaux se dégagent peu à peu, sont appelés maintenant phénomènes de REILLY, ou encore, sont groupés sous la dénomination générale de syndrome d'irritation.

A la lumière de ces faits, de nombreux auteurs ont cherché dans l'irritation neuro-végétative l'explication du mécanisme d'un grand nombre de manifestations morbides, tant dans le domaine médical que dans le domaine chirurgical, et ont tiré de leurs réflexions des déductions thérapeutiques souvent intéressantes.

Néanmoins, de nombreuses obscurités demeurent, surtout en ce qui concerne le mécanisme d'apparition du syndrome d'irritation et l'interprétation des résultats des expériences qui tendent à le mettre en lumière est délicate.

Les expérimentateurs ont varié le siège des irritations ; mais jamais, à notre connaissance, l'exploration de la susceptibilité de l'adventice de l'aorte abdominale n'avait été entreprise. Aussi paraissait-il intéressant d'apporter une contribution à l'étude des phénomènes de REILLY, en étudiant les effets des irritations sous-adventitielles de l'aorte abdominale à tous les niveaux.

Sans nous attarder à citer les nombreux auteurs qui ont fait intervenir le syndrome d'irritation dans la pathogénie de multiples affections (1), nous nous bornerons, dans le premier chapitre, à rappeler les principaux travaux expérimentaux entrepris depuis que REILLY et ses collaborateurs publièrent leurs premiers résultats.

Dans un second chapitre, nous exposerons, avec les techniques utilisées, les résultats expérimentaux des irritations sous-adventitielles de l'aorte abdominale, en esquissant une systématisation des zones réflexogènes de ce vaisseau.

Dans le but d'établir le mécanisme des lésions obtenues dans la première série d'expériences, nous avons été amené à provoquer des irritations sous-adventitielles sur des animaux antérieurement préparés par diverses interventions. Les résultats de cette deuxième série d'expériences font l'objet du troisième chapitre.

Ces constatations expérimentales conduisent à un essai d'interprétation pathogénique dont les conclusions constituent le dernier chapitre. Elles mettent en outre l'accent sur des faits troublants qui, partiellement au moins, sont en contradiction avec les constatations antérieures et, de ce fait, appellent de nouvelles recherches.

---

(1) Consulter sur ce point la bibliographie qui termine cette thèse.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DE L'EXPÉRIMENTATION

Nombreux sont les auteurs qui, expérimentant sur l'animal, le cobaye en particulier, ont réalisé fortuitement des irritations du système nerveux végétatif. Pour en expliquer les multiples effets, ils incriminent tantôt une excitation, tantôt une paralysie ou une section physiologique des filets nerveux intéressés. Aussi nous contenterons-nous de rappeler ici les travaux systématiques rapportant les effets d'une irritation spécifiquement portée sur des formations végétatives déterminées.

Les premiers, en 1934, REILLY, RIVALIER, COMPAGNON et LAPLANE sont amenés, au cours de recherches sur la fièvre typhoïde expérimentale, à injecter au contact du nerf splanchique une quantité minime d'endotoxine typhique. Cette intervention leur permet d'obtenir la mort de l'animal à l'aide de doses beaucoup plus faibles que par voie générale ; en outre elle provoque des hémorragies, des lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif comparables à celles qu'on peut observer dans les thyphoïdes graves. Les mêmes auteurs constatent qu'on peut obtenir des résultats similaires par l'injection périsplanchnique des substances les plus diverses et même par la faradisation du nerf. Ils se posent la question de savoir si les toxiques utilisés n'ont pas vis-à-vis du système nerveux végétatif une affinité élective ; s'efforçant de montrer qu'il existe un intermédiaire nerveux obligatoire entre l'action des toxines et les lésions constatées à l'autopsie de sujets morts de toxi-infections graves comme la dothiénentérie, ils se

demandent si ces lésions ne relèveraient pas en définitive de cette action élective des toxines sur les formations végétatives de l'abdomen. A l'appui de cette opinion, REILLY et ses collaborateurs rappellent également les relations intimes qui unissent le système sympathique au tissu réticulé et aux endothéliums vasculaires.

Avec du BUIT (1935), les mêmes auteurs concluent effectivement, après de nouvelles expériences, au rôle prépondérant que joue l'irritation du sympathique abdominal par l'endotoxine typhique dans la genèse des lésions intestinales de la fièvre typhoïde : hémorragies, tuméfaction des plaques de PEYER, adénopathies mésentériques. C'est ce que montre plus tard LAPLANE dans sa thèse, qui note en outre que si ces lésions sont facilement reproduites expérimentalement, elles n'ont aucun caractère spécifique quant à la nature de l'agent toxique utilisé : sur le nerf splanchnique, le dépôt de toxines microbiennes, de toxiques minéraux, de poudres inertes en solution, d'alcaloïdes, la faradisation, ont les mêmes effets. Il n'y aurait, d'après LAPLANE, de spécificité qu'en ce qui concerne le point d'application de l'agent irritant : l'irritation a porté dans tous les cas sur un élément du système nerveux végétatif. En outre, les effets constatés paraissent dépendre en grande partie de désordres vasculaires primitifs, à type d'endothéliite avec hyperperméabilité capillaire.

H. C. PHAM (1935), déposant une quantité infime d'endotoxine cholérique sur le splanchnique, détermine en quelques heures la mort de l'animal dans un syndrome comparable à la maladie humaine ; pour lui, la systématisation des lésions, cantonnées alors à la partie terminale du tube digestif, différencie dans une certaine mesure les effets de l'endotoxine cholérique de ceux d'autres poisons introduits par la même voie.

Avec LAPORTE (1935), le même auteur reproduit expérimentalement, chez la femelle gravide du cobaye, une apoplexie utéro-placentaire en agissant sur le système nerveux végétatif abdominal : nerf splanchnique, plexus périrénal ; mais aussi sur le ganglion étoilé ou le plexus

coronaire. Ainsi la spécificité des effets secondaires à l'irritation d'une formation végétative déterminée paraît-elle ne pas exister non plus.

BROCARD (1935), déposant au contact des splanchniques ou du pédicule hépatique des toxiques divers, minéraux ou organiques, provoque, de manière inconstante il est vrai, la mort de l'animal dans des délais de dix jours à deux mois. A l'autopsie, le foie présente, isolées ou associées, des lésions réticulo-endothéliales et vasculaires, une dégénérescence parenchymateuse et une prolifération conjonctive ; les lésions d'endothéliite lui paraissent, là encore, être constamment primitives.

FRUMUSAN (1936 b), cherchant à établir le mécanisme des hémorragies digestives dans les cirrhoses, réalise expérimentalement des lésions hépato-spléniques et des hémorragies gastro-duodénales en irritant le sympathique de la rate par des injections de toxiques autour de l'artère splénique ou par faradisation de celle-ci. Ce faisant, il pense intéresser les filets péri-artériels dans le processus irritatif.

LAPLANE et BROCARD, en 1937, apportent de nouvelles données expérimentales concernant les animaux courants de laboratoire, chez lesquels ils ont irrité diverses formations végétatives qu'on peut schématiquement ranger en trois groupes :

1° Troncs importants comme nerfs splanchniques ou chaîne cervicale ;

2° Formations ganglionnaires telles que ganglion étoilé ou plexus solaire ;

3° Enfin pédicules viscéraux : gastrique, hépatique, splénique, rénal.

Ils réalisent des lésions variées, mais dans tous les cas, il existe des altérations des endothéliums vasculaires sur les veines ou les artères, depuis les gros troncs jusqu'aux capillaires. Au niveau de ces derniers surtout, les troubles sont marqués et ces auteurs décrivent l'endothéliite capillaire dégénérative avec son cortège d'exsudation plasmatique ou d'extravasations sanguines. Ainsi, par son

action vasomotrice et trophique, le rôle du système neuro-végétatif apparaît à ces auteurs essentiel dans la pathologie des capillaires. Pour schématiser grossièrement les choses, on observerait, après une irritation faible et courte, une vasodilatation suivie de perméabilité excessive des capillaires aboutissant à l'œdème ; si l'irritation est forte, les altérations dégénératives des parois des capillaires sont telles qu'ils laissent échapper plasma et globules. Les deux phénomènes peuvent d'ailleurs se succéder et l'œdème primitif devenir bientôt sanglant par érythrodiapédèse. Quant aux irritations faibles et prolongées, elles aboutissent à une prolifération et à une hypertrophie des cellules des endothéliums vasculaires qui peuvent desquamer et provoquer la thrombose.

Chez le chien seulement, en irritant les ganglions stellaires ou cervicaux supérieurs, LAPORTE, COMPAGNON et du BUIT (1937) réalisent tous les intermédiaires entre la pancréatite aiguë hémorragique vraie ou la nécrose aiguë du pancréas d'une part et le simple piqueté hémorragique avec dégénérescence histologique discrète ou la pancréatite œdémateuse d'autre part. Comme d'habitude, ces désordres coexistent avec d'autres lésions viscérales. Les auteurs insistent par ailleurs sur l'absence de parallélisme entre l'intensité des phénomènes de nécrose et celle des phénomènes hémorragiques, restreignant ainsi la part du facteur vasculaire dans la genèse des lésions parenchymateuses. BROCARD, d'ailleurs, avait déjà observé le même fait au niveau du foie.

Fr. BONNENFANT (1940), après avoir étudié cliniquement et anatomiquement l'hémopéritoine dit spontané, réalise sa reproduction expérimentale chez la femelle gravide du cobaye ; les résultats les plus constants sont obtenus en provoquant une irritation de la muqueuse pharyngée que l'auteur réalise en injectant en ce point du sérum humain, l'animal ayant été sensibilisé au préalable. Outre l'hémopéritoine, cette intervention provoque des lésions viscérales multiples, de type hémorragique, au niveau du foie, de l'estomac, du grêle, des poumons, avec des désordres

rénaux accentués (albuminurie et hématurie presque immédiates). Au niveau du péritoine, l'auteur note souvent que l'épanchement, qui apparaît très rapidement, est d'abord constitué d'un liquide eau de roche ; dans le temps, celui-ci lui paraît devenir de plus en plus sanglant à mesure qu'on s'éloigne de l'intervention ; et l'étude histologique des lésions vasculaires lui permet de comprendre comment l'altération progressive des endothéliums donne lieu à l'œdème initial puis à la transformation hématique de plus en plus marquée du liquide qui s'épanche dans le péritoine. C'est que l'endothéliite dégénérative, conséquence d'une perturbation végétative brutale (en vertu du rôle trophique du sympathique sur les endothéliums souligné par REILLY), comporte une augmentation progressive de la perméabilité capillaire. L'auteur affirme que « l'hémopéritoine sans rupture vasculaire ni viscérale n'est qu'une forme localisée à l'abdomen d'une capillarite déclenchée par une atteinte neuro-végétative ».

Fr. BONNENFANT apporte aussi un fait qui semble démonstratif de l'effet, purement nerveux à l'origine, de l'irritation pharyngée : l'arrachement des filets sympathiques de la région irritée ou la novocaïnisation du pharynx empêchent, dans une certaine mesure, les phénomènes hémorragiques de se produire.

En 1942, REILLY, COMPAGNON, LAPORTE et du BUIT publièrent les faits constatés par eux au cours d'études s'étageant sur les années précédentes, dans leur ouvrage *Le rôle du système nerveux en pathologie rénale.* Chez le cobaye, le lapin, le chat, le chien... ils réalisent, en irritant le nerf splanchnique, les troubles les plus variés de la perméabilité rénale ; c'est tantôt une néphropathie albumineuse simple et passagère, tantôt une néphropathie hématurique, plus rarement des azotémies aiguës avec oligurie. Mais cette sensibilité du système neuro-végétatif n'est pas le fait des seuls splanchniques ; les mêmes auteurs ont, avec des succès divers, fait varier à l'infini et le lieu de l'irritation et l'agent irritant : injection de toxiques minéraux ou végétaux, de poudres inertes en suspension, de

toxines, d'hétérosérums (1), faradisation, ligature au fil de lin, transfixion par épines de ronce, etc.

Les différents modes d'irritation sont portés sur le splanchnique, mais aussi sur les endothéliums vasculaires, sur les pédicules vasculo-nerveux des viscères, sur les adventices des grosses artères (fémorale), sur les ganglions étoilés, aortico-rénaux, solaires, hypogastriques, sur la muqueuse pharyngée. Inutile d'ajouter que les effets rénaux de la plupart des irritations ne sont presque jamais isolés, mais le plus souvent, accompagnés de phénomènes hémorragiques ou de troubles de la perméabilité capillaire dans des territoires éloignés ; c'est même la règle chez le cobaye. Aussi Reilly, Compagnon, Laporte et du Buit affirment-ils qu'il paraît illusoire de prétendre établir un rapport étroit entre le siège des lésions et celui des formations nerveuses intéressées par l'intervention.

Après avoir cherché à établir le mécanisme nerveux de quelques néphropathies observées chez l'homme, les mêmes auteurs ont essayé de réaliser expérimentalement des glomérulonéphrites subaiguës par irritation répétée de diverses formations sympathiques. Mais, ils observent que, loin d'accroître les effets, le renouvellement des irritations les atténue très souvent de manière considérable. Par contre une irritation durable des plexus rénaux (injection dans le ganglion aortico-rénal ou dans l'adventice des artères rénales de suspension de tripoli ou de poudre de pierre ponce dans la silice colloïdale) est susceptible de provoquer chez le chat une glomérulite subchronique avec surcharge granulo-graisseuse des tubes contournés. Cette affection se constitue, d'après les expérimentateurs, grâce à un spasme artériel, même de peu de durée, qui lèse profondément les capillaires glomérulaires : « successivement, écrivent-ils, nous avons vu apparaître l'œdème des parois capillaires..., la diapédèse leucocytique, la déformation et les multiplications des noyaux du floculus, les thromboses et le dépôt de substance hyaline oblitérant la lumière des anses vasculaires, finalement la sclérose du bouquet par

(1) Le plus souvent sur des animaux antérieurement sensibilisés.

métamorphisme de ces albumines en collagène..., tous phénomènes qui vont souvent de pair avec une dilatation veineuse et une ectasie des capillaires intertubulaires ».

En ce qui concerne les effets rénaux des irritations végétatives, les mêmes auteurs réitèrent l'expérience qui tend à montrer qu'ils sont supprimés ou tout au moins très fortement amoindris ou retardés tant par l'énervation ou la cocaïnisation de la région irritée (le pharynx en particulier), que par la décapsulation ou l'énervation chimique des reins (1).

Gastinel, Conte et Delarue (1936) avaient établi l'affinité neuro-végétative de la toxine streptococcique scarlatineuse ; en l'utilisant à très petites doses sur des formations sympathiques très diverses, ils avaient obtenu chez le cobaye des lésions comparables à celles provoquées chez l'homme par la scarlatine maligne, montrant ainsi le rôle du système nerveux autonome dans la physiopathologie de la scarlatine. Comme Pham y avait insisté au sujet de l'endotoxine cholérique, ces auteurs remarquent que certaines lésions, des parois de l'abdomen en particulier, paraissent relever spécifiquement de l'action de la toxine scarlatineuse sur le système végétatif et ne s'observent que très rarement lorsqu'on emploie d'autres agents irritants.

L'année suivante, Conte (1937), dans sa thèse consacrée à la pathogénie de la scarlatine, insiste sur le caractère ubiquitaire, presque constamment diffus, des lésions constatées après l'irritation expérimentale d'une formation végétative déterminée. Diversement associées, selon l'animal utilisé ou l'élément nerveux irrité, ces lésions sont susceptibles d'intéresser le tube digestif (estomac, grêle, gros intestin), les poumons, les reins, le foie, le pancréas, la rate, la sphère génitale, le péritoine, les parois de l'abdomen même ; invoquant pour l'expliquer ce que François-Franck appelait répercussivité sympathique, il dit : « Il semblerait *a priori* que le dépôt de toxine au contact d'un élément du système neuro-végétatif ne doive déterminer

(1) Badigeonnage du pédicule rénal à l'isophénal ou imprégnation par l'alcool absolu.

de lésions que dans le territoire viscéral qui dépend de cet élément : estomac et intestins après injection périsplanchnique, poumons après injection dans le sympathique cervical ; en fait il n'en est rien... »

Comparant les lésions constatées à l'autopsie de malades morts de syndromes malins toxi-infectieux avec les résultats expérimentaux obtenus par REILLY et son école, MARQUEZY, M. LADET et P. GAUTHIER-VILLARS (1938) sont frappés de leur similitude et, vérifiant expérimentalement l'affinité de la toxine diphtérique pour les formations purement sympathiques, étendent la théorie de l'irritation neuro-végétative à la physiopathologie de tous les syndromes malins.

*
* *

REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, PHAM, FRIEDMANN et du BUIT (1936 a) étaient parvenus à rendre le lapin réfractaire à des inoculations de bacilles typhiques dans les ganglions lymphatiques du mésentère, par l'excitation électrique modérée du splanchnique ou du pédicule vasculo-nerveux sous-jacent. Par contre, les fortes excitations portées sur les mêmes formations avaient abouti à de tels bouleversements structuraux des ganglions que la généralisation septicémique de l'infection éberthienne s'ensuivit à bref délai. Les modifications histologiques observées dans les ganglions après excitation de formations végétatives abdominales sont si semblables à celles des réactions d'hyperergie que REILLY et ses collaborateurs pensèrent que l'intervention du système nerveux végétatif explique l'immunité typhique qui se développe après les infections éberthiennes larvées. L'imprégnation lente de ce système par les toxines typhiques le rendrait hypersensible à toute nouvelle atteinte et en mesure d'y parer en déterminant, sous l'influence de cette nouvelle sollicitation, des réactions hyperergiques locales.

Peu de temps après, GASTINEL, PULVENIS, DELARUE et COLLART (1936) publient des faits analogues et montrent que l'irritation faradique des pédicules vasculo-nerveux spermatique et déférentiel peut, selon son intensité, modifier

vers l'avortement ou la généralisation l'évolution d'inoculations sous-scrotales et testiculaires de virus syphilitique.

« A considérer l'ensemble des réactions qu'il suscite et des lésions qu'il provoque, le bouleversement anaphylactique apparaît comme un excitant spécifique du système organo-végétatif. » (TINEL.) REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, PHAM, FRIEDMANN et du BUIT (1936 b) se sont attachés à démontrer le bien-fondé de cette hypothèse. FRIEDMANN (1936), dans sa thèse, expose l'ensemble de ces travaux. Cherchant d'abord à établir l'intervention du système nerveux végétatif dans les manifestations générales de l'anaphylaxie, il cite R. A. GUTMANN ; selon lui, le mécanisme des accidents produits par les phénomènes de sensibilisation, de l'anaphylaxie « peut être rapporté, en dernière analyse, à une perturbation violente et transitoire du système neuro-végétatif et en particulier de ses terminaisons au sein des organes ». Passant ensuite en revue les images histopathologiques offertes par la plupart des réactions locales d'hypersensibilité, que R. LAPORTE avait étudiées en 1934 (phénomène d'ARTHUS, papulle urticarienne, phénomène de KOCH, réactions tuberculiniques et toutes réactions dermiques en général chez les sujets sensibilisés), il conclut finalement à leur *non-spécificité* ; pour lui, elles relèvent toutes d'un même processus qui est fait de vasodilatation, d'altérations endothéliales avec exagération de la perméabilité capillaire, de nécroses, toutes modifications que, quelques années auparavant, LEWIS pensait dues à une libération locale d'histamine. Ainsi ces lésions, toujours identiques dans leur essence, seraient-elles dues, selon FRIEDMANN, à une atteinte neuro-végétative qui d'ailleurs pourrait facilement les reproduire.

Il en est de même des réactions générales d'hypersensibilité. Le fait que les lésions hémorragiques et vasculaires localisées à l'intestin ou au poumon des animaux succombant à un choc ou à une anaphylaxie aiguë apparaissent comme assez semblables aux résultats des irritations sympathiques paraît pour l'auteur déjà démonstratif. Il en est ainsi également, des lésions constatées à l'autopsie

d'animaux sur lesquels on reproduit les phénomènes d'hétéro-allergie hémorragique de SANARELLI ou de SHWARTZMANN (1).

En reproduisant expérimentalement les manifestations du choc anaphylactique et administration périsplanchnique d'une quantité très faible d'hétéro-sérum au lapin sensibilisé, FRIEDMANN apporte un argument à l'hypothèse selon laquelle l'action toxique d'une injection déchaînante sur un sujet sensibilisé ne s'exerce que par l'intermédiaire du système nerveux végétatif irrité. Enfin, le fait que la tuberculine qui, injectée au contact du splanchnique d'un cobaye sain ne détermine aucun trouble, soit capable, par la même voie, de déterminer chez l'animal tuberculeux des lésions viscérales hémorragiques met en évidence le rôle du système nerveux végétatif dans les manifestations de l'allergie.

Ainsi toutes les réactions d'hypersensibilité, qu'elles soient locales ou générales, se traduisent, selon l'auteur, par une succession de désordres fonctionnels ou organiques qui ici bouleversent le régime circulatoire, là altèrent les parois vasculaires, toutes modifications qu'il est aisé expérimentalement de reproduire en exerçant une irritation plus ou moins violente sur le système neuro-végétatif. Ce serait son atteinte qui, dans tous les cas, permettrait la survenue de lésions toujours identiques dans leur essence.

RIVALIER, H. C. PHAM, Ph. DECOURT et BROCARD (1939), à la suite des expériences de l'un d'eux, concluent au mécanisme nerveux de la crise nitritoïde et de certains accidents secondaires de l'arsénothérapie. En effet, chez un animal sensibilisé par la voie endoveineuse aux arsénobenzènes, le dépôt sur le splanchnique ou dans un sac jugulaire (2)

(1) Le phénomène de SANARELLI consiste en ceci ; chez un lapin qui a reçu dans les veines une culture de vibrions cholériques, inoculation parfaitement tolérée, l'injection intra-veineuse du filtrat inoffensif d'un microbe banal détermine la mort dans l'algidité, après avoir entraîné la production de lésions hémorragiques. Celui de SHWARTZMANN : l'injection intradermique au lapin de certains filtrats microbiens est suivie d'une réaction hémorragique aboutissant à la nécrose, si on pratique le lendemain une inoculation intraveineuse du même filtrat (FRIEDMANN).

(2) Technique du sac jugulaire : on isole entre deux ligatures un segment de veine jugulaire et y injecte l'agent irritant qui reste ainsi au contact des seuls filets sympathiques endothéliaux.

d'une quantité minime de ces corps provoque un choc mortel avec lésions hémorragiques des viscères. En outre, la possibilité d'accroître expérimentalement la sensibilité aux arsénobenzènes par l'irritation banale d'une formation sympathique montre combien le système nerveux autonome intervient dans la constitution même de l'état d'hypersensibilité.

***

Parallèlement à l'école de REILLY, des chirurgiens ont invoqué une participation nerveuse à la pathogénie des infarctus viscéraux. FONTAINE et KUNLIN (1935) montrent que des ligatures d'artères et de veines de l'intestin ne provoquent l'infarctus dans leur territoire que si l'innervation de l'organe est intacte. D'après eux, en outre, la sympathectomie lombaire, l'ablation du plexus mésentérique supérieur ou la novocaïnisation de ces formations réduiraient très sensiblement les lésions provoquées par la ligature de l'artère mésentérique supérieure. Peu à peu d'ailleurs, se confirme l'hypothèse selon laquelle les ligatures artérielles serrées n'agissent pas tant par l'interruption mécanique du courant sanguin (que les collatérales sont, la plupart du temps, suffisantes à rétablir, sauf dans certains territoires) que par l'irritation des filets sympathiques adventitiels ou sous-endothéliaux qu'elles engendrent, provoquant ainsi, par voie réflexe, une énorme vasodilatation artériolo-capillaire en aval. On sait toutes les déductions pathogéniques et thérapeutiques que LERICHE a tiré de ces faits.

Au cours de recherches s'étendant de 1935 à 1938, GREGOIRE et COUVELAIRE établissent qu'il est possible de réaliser expérimentalement en déterminant un « choc local » (1) sur l'animal sensibilisé par voie générale ou locale, des infarctus viscéraux sans oblitération vasculaire, lésions fréquemment rencontrées en clinique au niveau de

(1) GRÉGOIRE et COUVELAIRE parviennent à localiser le choc à l'organe sur lequel ils veulent voir l'apoplexie se développer, de la manière suivante : au sein de cet organe, le pancréas par exemple, on pratique l'injection déchaînante, les injections préparantes ayant été au préalable administrées soit par la même voie, soit par voie générale.

l'intestin, du pancréas, de l'utérus gravide... Distinguant d'ailleurs cette lésion, de caractère relativement réversible, de l'infarctus post-embolique après obstruction vasculaire, ils proposent de l'appeler « apoplexie par choc d'intolérance » et, en vertu des expériences de REILLY, voient, ici encore, dans l'irritation du système nerveux végétatif déterminée par le choc l'origine véritable des lésions observées. Le substratum anatomique qu'ils en décrivent n'est d'ailleurs pas sensiblement différent de celui donné par REILLY dans ses résultats expérimentaux.

De leur côté, DUVAL et BINET (1936 a) réalisent, par injections de polypeptides à des chiens sensibilisés, des lésions pulmonaires à type d'apoplexie, d'infarctus sans oblitération vasculaire, qu'ils appellent « infarctus anaphylactique ». A la lumière de ce résultat, ils expliquent certaines complications pulmonaires post-opératoires et pensent qu'il s'agit d'une réaction d'intolérance pulmonaire à l'intoxication opératoire. GREGOIRE attribue à ce phénomène un mécanisme semblable à celui qu'il a étudié pour les autres infarctus viscéraux et qu'il rattache à celui invoqué par l'école de REILLY pour expliquer des manifestations de même ordre : choc d'intolérance agissant par l'intermédiaire d'une irritation végétative.

Avec VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, BARDIN et leurs collaborateurs (1936) dont les recherches sont contemporaines des précédentes, la théorie de l'intermédiaire nerveux obligatoire s'étend à la pathogénie des infarctus pulmonaires post-emboliques. Frappés par le fait que les embolies des gros troncs artériels pulmonaires réalisées expérimentalement étaient mieux supportées par le chien que les embolies microscopiques et multiples (1) qui déterminent très rapidement la mort de l'animal, ils pensent que l'irritation de l'endothélium des capillaires embolisés est à l'origine de la brutale perturbation vaso-motrice qui aboutit à l'infarctus.

*
* *

(1) VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, BARDIN et leurs collaborateurs reproduisent de telles embolies en injectant dans la veine jugulaire externe du chien en expérience une suspension aqueuse de poudre de pierre ponce.

Plus récemment, LAPLANE et PAUTRAT (1950) montrent expérimentalement que l'infarctus myocardique, obéissant ainsi à la loi qui régit l'ensemble des infarctus viscéraux, ne peut s'expliquer, en l'absence d'une oblitération anatomique de l'artère coronaire, que par l'intervention d'un élément vaso-moteur sous dépendance nerveuse. Ils obtiennent, en effet, chez le chien des lésions infarctoïdes du myocarde en irritant l'adventice de l'aorte ascendante par des injections d'une solution d'huile de croton, et mettent ainsi en lumière la susceptibilité de l'adventice aortique en tant que centre réflexe.

Dans le but d'établir le mécanisme pathogénique des pneumopathies post-opératoires qui surviennent surtout après les interventions abdominales, BERNARD (1952) irrite le plexus de l'estomac en déposant à son contact des quantités minimes d'une solution d'huile de croton ; il observe sur les animaux qu'il sacrifie quelques jours après des petits foyers d'infarcissement, de l'œdème, surtout localisés aux bases pulmonaires. Microscopiquement il s'agit de foyers d'atélectasie où les alvéoles, à parois épaissies par la dilatation capillaire, sont envahies par de la sérosité souvent parsemée d'hématies et de leucocytes. L'auteur insiste sur la topographie disséminée de ces foyers, séparés par des zones plus ou moins emphysémateuses.

Ces derniers travaux exploitent un fait général, déjà mis en lumière par beaucoup d'auteurs ; lorsqu'on veut observer sur l'animal en expérience des lésions fines et localisées, il est préférable de s'adresser aux adventices artériels plutôt qu'aux gros troncs nerveux ; l'irritation de ces derniers chez des animaux très susceptibles, le cobaye en particulier, ne manquerait pas de provoquer des phénomènes généraux et des lésions si accentuées que l'observation serait rendue impossible par la mort de l'animal dans un délai très bref.

*
* *

Depuis que sont connus les effets des irritations neuro-végétatives, nombreux sont les travaux où l'on a cherché à en expliquer le mécanisme. Le problème est d'ailleurs loin

d'être résolu ; G. et C. TARDIEU (1948), dans leur ouvrage consacré au système nerveux végétatif, ont exposé les théories qui s'opposent à ce sujet. Nous passerons rapidement en revue d'abord les théories qui ont trait au mécanisme intime des lésions, puis celles qui tendent à expliquer la mise en jeu de ce mécanisme.

Les observations de LERICHE, REILLY, TINEL et de beaucoup d'autres ont conduit à penser que le premier phénomène observé après l'irritation est toujours une vasoconstriction ; si celle-ci se prolonge au niveau de l'artère, l'ischémie qui en résulte et les troubles multiples qu'elle entraîne (anoxie, acidose, etc.) vont provoquer dans le réseau capillaire du territoire des lésions d'irritation vasculaire. Or, l'irritation d'un vaisseau capillaire est toujours suivie de la tuméfaction de ses cellules endothéliales ; celles-ci deviennent globuleuses et le calibre des espaces inter-cellulaires qui normalement ne dépasse pas 0,5 $\mu\mu$, augmente considérablement, laissant passer les molécules d'albumine, ce qui donne lieu à l'œdème ; à un degré plus élevé, les globules rouges (hémorragie diapédétique) ; on peut même observer la nécrose des cellules endothéliales et c'est l'hémorragie par rupture (REILLY). On comprend qu'au niveau des glomérules rénaux, le même phénomène donne lieu, selon son intensité, tantôt à une albuminurie, tantôt à une hématurie ou à des hémorragies interstitielles.

Mais il convient encore d'expliquer pourquoi les capillaires dilatés à l'extrême sont-ils, malgré l'ischémie, remplis de sang qu'ils perdent. Les anciennes hypothèses du reflux veineux et de la fluxion collatérale ont paru insuffisantes à expliquer ces faits. On invoque dans ce but une brusque cédation du spasme artériel primitif ou une poussée hypertensive générale (le « coup de bêlier » de LERICHE) qui, en un instant, suffisent à remplir le réseau capillaire ; exagérément perméable, celui-ci laisserait fuir alors les hématies de toute part.

Le problème de la mise en jeu du mécanisme qui aboutit aux lésions du syndrome d'irritation est très complexe et l'accord est loin d'être réalisé sur tous les points. La question

s'est d'abord posée de savoir sur quelles fibres des nerfs végétatifs s'exerce l'irritation ; aujourd'hui on admet généralement que ce sont les fibres sensitives, contenues dans les formations végétatives, qui recueillent les influx irritatifs, constituant ainsi la voie centripète du réflexe finalement responsable des lésions. (G. et C. TARDIEU.)

TINEL (1937), s'appuyant sur des expériences de section, pense que la voie centrifuge du réflexe ne peut être également que sensitive. Pour lui, il s'agit d'un réflexe d'axone provoquant une libération d'histamine au niveau des terminaisons vasculaires. Avec UNGAR et ses collaborateurs, il donne de nombreux arguments à l'appui de sa théorie :

— Une libération d'histamine s'accompagne toujours de vaso-dilatation ;

— Une injection intra-artérielle d'histamine détermine, outre les manifestations générales du choc. l'apparition de lésions hémorragiques ;

— Par la méthode de mesure de la sécrétion gastrique (sur deux chiens à circulation croisée pour éliminer les actions nerveuses) ces auteurs ont trouvé chez le chien une histaminémie élevée dans les circonstances suivantes :

— Au cours de la vasodilatation locale qui accompagne l'excitation antidromique de nerfs sensitifs ;

— Au cours de l'état de choc ;

— Dans l'embolie cérébrale expérimentale ;

— Dans l'infarctus intestinal, l'infarctus pulmonaire ;

— Après faradisation du nerf splanchnique ou du phrénique.

Par une méthode différente, pourtant, REILLY et CARDIN-SIMON (travaux inédits) n'ont pas observé après la constitution de lésions d'irritation une histaminémie en rapport avec leur importance (G. et C. TARDIEU). KOURILSKY, GUILLOT et ONG SIAN GWAN (1938 b), utilisant des micro-méthodes directes de dosage de l'histamine, n'ont pas confirmé non plus les résultats de UNGAR et de ses collaborateurs. Enfin REILLY et G. TARDIEU ont constaté

l'inefficacité habituelle des antihistaminiques de synthèse administrés en vue de protéger l'animal contre le syndrome d'irritation expérimental.

Leriche qui a insisté sur le spasme artériel primitif, est partisan de la voie centrifuge adrénergique, ce qui revient à incriminer cet autre médiateur chimique : l'adrénaline.

Pour Laborit (1949 *b*), il est illogique d'admettre que seules les fibres adrénergiques sont utilisées par les stimuli centrifuges et la vaso-constriction primitive lui semble loin d'être constante ; ce serait un symptôme, non une étape déterminante du syndrome d'irritation. D'accord en cela avec Tardieu, il pense que les réflexes d'axone, invoqués par Tinel, avec libération d'histamine, ne sont peut-être que secondaires à la souffrance capillaire. De toute façon, les doses d'antihistaminiques de synthèse administrées par Reilly et G. Tardieu pour protéger l'animal contre le syndrome d'irritation expérimental ne sont, selon lui, ni suffisantes, ni assez prolongées. Il conviendrait, à son avis, d'incriminer les trois médiateurs chimiques qui sont étroitement associés :

— L'adrénaline par inversion de ses propriétés pharmacodynamiques ;

— L'acétylcholine par ses propriétés muscariniques et nicotiniques ;

— L'histamine, libérée par réflexe d'axone secondaire à la souffrance capillaire.

Et Laborit proposait pour thérapeutique des troubles végétatifs d'irritation l'association : tétraéthylammonium-atropine - néo-antergan. Il donne aussi une explication des différences considérables de susceptibilité individuelle vis-à-vis du syndrome d'irritation : « Chaque médiateur a sa diastase lysante et ces diastases ont pour berceau le système réticulo-endothélial. » Or, nul n'ignore plus les relations étroites qui unissent ce dernier au système nerveux végétatif. Toute perturbation du premier retentira sur le second et réciproquement ; aussi lorsque épuisé par des sollicitations trop prolongées, le système réticulo-endothélial ne sera plus en mesure d'élaborer les diastases lysantes des

médiateurs, ceux-ci resteront en circulation en quantité exagérée parce que le tonus irritatif continuera à en commander la sécrétion. Et ces médiateurs provoqueront alors les lésions. Ainsi la susceptibilité de chaque individu vis-à-vis de l'irritation végétative serait étroitement liée à l'intégrité de son système réticulo-endothélial.

*
* *

Au terme de cet exposé, et avec P. DECOURT (1952 *a*), on peut dresser un tableau des connaissances généralement admises sur ce qu'il appelle les phénomènes de REILLY :

1° Une agression brutale et unique portée sur le système nerveux végétatif provoque un ensemble de réactions de caractère aigu, à type de désordres vasculaires et réticulo-endothéliaux, et souvent la mort de l'animal. Ces réactions n'ont aucune spécificité.

2° Ces réactions ont un substratum anatomique commun quel que soit l'animal utilisé :

a) A leur moindre degré, la vasodilatation ;

b) A un degré plus élevé et en plus de la vasodilatation, un gonflement des endothéliums vasculaires, avec augmentation de la perméabilité capillaire, œdème, et souvent leuco et érythrodiapédèse ;

c) Outre les réactions précédentes, se produisent ensuite des ruptures vasculaires avec hémorragies interstitielles ;

d) Enfin nécroses cellulaires.

La topographie des lésions est « disséminée » au sein de chaque organe atteint.

3° Ces réactions n'ont pas de spécificité en ce qui concerne la nature de l'agent irritant.

4° Ces réactions sont le plus souvent ubiquitaires, peuvent affecter tous les viscères, et il n'y a pas de rapport étroit entre leur siège et celui des formations nerveuses intéressées par l'agression.

5° Il n'y a pas de parallélisme étroit entre l'intensité de l'agression et celle des réactions. En regard du phénomène

de REILLY, la susceptibilité de chaque espèce animale et dans une même espèce, de chaque sujet est très variable.

6° Une agression moins violente et plus prolongée portée sur le système nerveux végétatif provoque des lésions tardives subaiguës ou chroniques qui évoluent vers la sclérose.

7° Le mécanisme des lésions donne lieu à de multiples contradictions ; en fait, il ne paraît pas univoque :

a) Il pourrait s'agir d'un réflexe qui mettrait en jeu des médiateurs chimiques ;

b) Il pourrait s'agir aussi de réactions trophiques directes secondaires à l'atteinte végétative ;

c) Ces réactions pourraient aussi apparaître par l'intermédiaire du système endocrine, si étroitement lié au système neurovégétatif. Dans cet ordre d'idées, on a voulu récemment rattacher le syndrome général d'adaptation de H. SELYE aux phénomènes de REILLY (P. DECOURT).

*
* *

Comme on le voit par l'exposé qui précède, certaines données concernant le syndrome d'irritation paraissent aujourd'hui solidement établies. Par contre, il semble encore impossible, en présence de résultats expérimentaux contradictoires et des multiples interprétations proposées, de se faire une idée précise au sujet de son mécanisme. Le but des recherches entreprises cette année au laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Bordeaux, auxquelles nous avons été associé, a été double :

1° Etudier les effets secondaires à une irritation adventitielle de l'aorte abdominale à divers niveaux, et en déduire une systématisation des zones réflexogènes. Cette étude, à notre connaissance, n'avait pas encore été abordée.

2° Apporter quelques faits concernant le mécanisme de ces lésions. L'objet de notre thèse est de donner l'ensemble des résultats expérimentaux qui découlent de ces travaux, dont un résumé succinct vient d'être publié à la Société de Biologie (BENELLI, GEYER, MERCERON et ROUGIER) et d'en exprimer les réflexions qu'ils suggèrent.

Chapitre II

Recherchant expérimentalement le rôle des hémorragies digestives dans le déterminisme de l'hyperazotémie consécutive aux autodigestions sanguines, Fabre, Rougier, Linquette et Joly (1951) avaient, sur 15 lapins et 6 chiens, cherché à provoquer de telles hémorragies en irritant, par des injections d'une solution d'huile de croton, l'adventice de quelques gros vaisseaux abdominaux. Les niveaux d'injections ont été échelonnés sur toute l'aorte abdominale : origine du tronc cœliaque, portion moyenne, partie terminale et bifurcation. Or, compte tenu des ratés fréquents observés dans ce genre d'expérience, la susceptibilité des divers segments sur lesquels a porté l'irritation s'est révélée assez différente pour qu'une étude systématique méritât d'en être entreprise.

TECHNIQUE GÉNÉRALE

Nous n'indiquerons que celle qui concerne les interventions sur le lapin, nos protocoles expérimentaux ayant surtout trait à cet animal.

Pendant toute la durée de l'intervention, l'animal est soumis à une anesthésie générale *a minima* par l'éther au masque. Sur la peau rasée et badigeonnée d'alcool iodé d'un lapin jeune, on pratique au niveau de la ligne médiane de l'abdomen une incision d'une dizaine de centimètres environ ; après avoir sur la même longueur incisé la paroi, on extériorise les anses grêles et le côlon qu'on rabat sur le côté droit. On découvre ainsi très largement le rein gauche et son pédicule, ainsi que l'aorte. A l'aide d'une aiguille à

injections intradermiques, montée sur une seringue de BARTHÉLÉMY, on injecte sous le péritoine pariétal postérieur, au contact de l'adventice artériel de 1/40 à 1/20 de cm^3 de la solution irritante qui forme alors une petite bille qui ne doit pas diffuser. Il est illusoire, chez le lapin, d'essayer de pratiquer l'injection strictement sous l'adventice du vaisseau, l'épaisseur de la paroi aortique étant inférieure à celle du biseau de l'aiguille utilisée. L'irritant le plus souvent employé fut l'huile de croton en solution huileuse au 1/100, mais nous avons employé, avec un égal succès, l'eau bidistillée. L'injection terminée, on rentre les viscères de l'animal et suture séparément la paroi et la peau. L'intervention est menée aseptiquement ; nous n'avons jamais administré à l'animal d'antibiotiques par voie générale ou locale ; aucune complication infectieuse n'a été observée.

Les seuls incidents survenus du fait des manipulations auxquelles sont soumis les animaux ont été des hémorragies par piqûre de l'aorte ; peu abondantes, elles cèdent facilement à une compression modérée. Une seule fois, une désunion de la plaie opératoire entraîna la mort par éviscération.

Les animaux sont ensuite mis en observation ; ceux qui survivent sont sacrifiés, le plus souvent par section du bulbe, du deuxième au douzième jour qui suit l'intervention. Au cours de l'autopsie, on vérifie toujours que le nodule inflammatoire qui apparaît au point d'injection intéresse bien la formation que l'on veut irriter.

Notre expérimentation a porté sur 76 lapins, 6 cobayes et 4 chiens ; des incidents divers ont fait que nous ne retenons que 69 lapins, ce qui fait en tout 79 animaux qui nous permettent de rapporter les résultats suivants.

I. — EFFETS DES IRRITATIONS PORTÉES A LA PARTIE MOYENNE DE L'AORTE ABDOMINALE

C'est l'irritation de l'adventice aortique au niveau d'un segment de 2 centimètres environ en aval de l'origine de l'artère rénale gauche qui, le plus constamment, a provoqué

des lésions viscérales à type de désordres vasculaires : aussi bien chez le chien ou le cobaye, ont pu être observées des lésions qui, par ordre de fréquence, intéressaient les poumons et les reins, l'intestin, le péritoine et, selon les cas, d'autres organes ; les protocoles suivants en témoignent.

Cobaye n° 1|5. — Reçoit le 19 février 1952 1|40 de cm^3 de solution d'huile de croton à 1|100 au contact de l'adventice de l'aorte abdominale à 1 cm. 5 environ sous l'origine de l'artère rénale gauche. L'animal qui paraissait en bon état depuis l'intervention est trouvé mort le 28 février.

A l'autopsie on ne constate ni lésions pulmonaires ni lésions du tractus digestif. Seuls le foie et les reins paraissent très congestifs. La vessie contient quelques cm^3 d'urine renfermant une quantité massive d'albumine.

Examen histopathologique (1).

Foie. — L'architecture générale de l'organe est conservée ; on observe une stéatose centrolobulaire et surtout, une intense congestion des vaisseaux portes et centrolobulaires. Par plages, les travées cellulaires du parenchyme sont dissociées par la congestion des sinus capillaires.

Rein. — On note, avec une importante congestion des vaisseaux et capillaires intertubulaires inégalement répartie, des petites hémorragies interstitielles disséminées.

Lapin n° 18|7. — Reçoit le 18 janvier 1952 1|40 de cm^3 d'eau bidistillée au contact de l'adventice de l'aorte abdominale à 1 cm. environ au-dessous de l'origine de l'artère rénale gauche. L'animal est sacrifié le 29 janvier en bon état apparent.

A l'autopsie, le poumon droit présente à sa base deux petites zones infarcies. Les anses grêles sont extrêmement congestionnées ; plusieurs segments ont une couleur lie de vin. L'hypertrophie des formations lymphoïdes est notable.

(1) Les examens histopathologiques ont été effectués au Laboratoire de l'Ecole de Santé Navale par M. le Dr Geyer, médecin principal de la Marine. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Les reins, le gauche en particulier, sont violacés, augmentés de volume, très congestifs. La coupe du rein gauche montre que les lésions sont localisées à la médullaire dont la tranche de section, rouge vernissé, laisse sourdre le sang goutte à goutte.

Examen histopathologique.

Poumons. — Lésions d'alvéolite œdémateuse, hémorragique et emphysémateuse intriquées.

Iléon. — Hyperplasie lymphoïde avec réaction macrophagique et éosinophile.

Plaque de Peyer. — Nombreux coccidiés accumulés en foyers épithéliaux ; réaction hyperplasique adénomateuse de la muqueuse ; réaction macrophagique dans le tissu lymphoïde ; infiltration à polynucléaires éosinophiles.

Rein gauche. — Congestion très importante des capillaires intertubulaires dans la zone médullaire.

Lapin n° 37|2. — Reçoit le 29 février 1952 deux fois 1|40 de cm^3 d'huile de croton à 1|100 au contact de l'adventice de l'aorte abdominale à 1 cm. 5 environ au-dessous de l'origine de l'artère rénale gauche.

On sacrifie l'animal le 3 mars, alors qu'il paraît en bon état.

A l'autopsie les deux poumons sont parsemés de taches rosées dont quelques-unes, au niveau des bases, revêtent un aspect franchement hémorragique. La coupe montre l'œdème important qui infiltre le parenchyme et la pression de la tranche de section fait sourdre une mousse rosée.

Seule la médullaire des deux reins paraît très congestive ; la vessie contient une urine trouble très albumineuse.

Examen histopathologique.

Poumons. — Les lésions sont très importantes, aussi bien par les phénomènes congestifs que par la réaction alvéolaire : il existe, en effet, une congestion œdémateuse des parois alvéolaires, des plages d'alvéolite œdémateuse et hémorragique alternant avec des zones d'emphysème localisé, et surtout une importante réaction hypertrophique et hyperplasique des cellules alvéolaires qui desquament

Fig. I. — Coupes du rein gauche (en bas)
et du rein droit du lapin n° 18/7

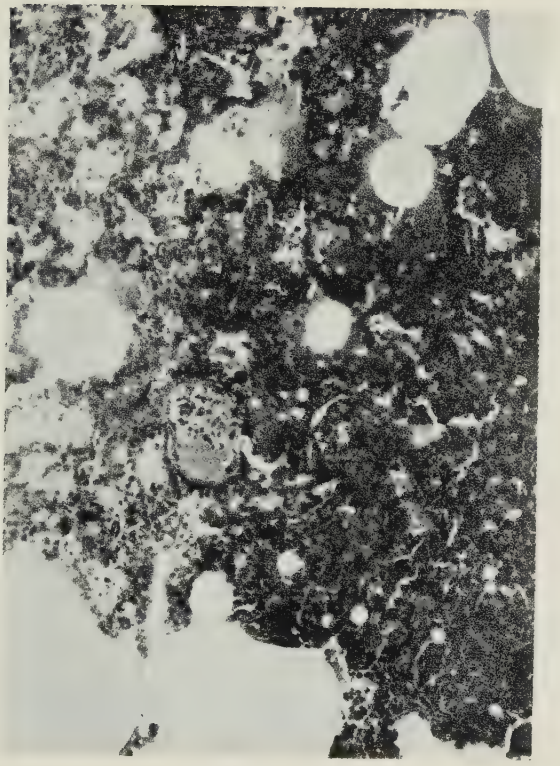

Fig. II. — Poumon du lapin n° 37/2

dans la lumière des alvéoles. On note en outre une réaction à polynucléaires neutro et éosinophiles. Cet aspect témoigne d'une irritation du tissu réticulé de l'alvéole.

Reins. — Dans la médullaire, on note une importante congestion, inégalement répartie, des vaisseaux et capillaires intertubulaires, de petites hémorragies interstitielles.

Au niveau de la corticale, les glomérules sont très congestifs et les capillaires du floculus, bourrés de globules rouges, occupent presque toute la lumière de la capsule.

Les irritations de l'adventice de l'aorte abdominale à sa partie moyenne sont suivies, on le voit, de lésions viscérales non spécifiques à type de désordres capillaires. Ces lésions sont isolées ou, le plus souvent, associées diversement, prédominant quelquefois sur tel ou tel organe ; nous avons d'ailleurs observé la rareté des lésions du tube digestif ou du foie par rapport aux lésions rénales et pulmonaires dont la proportion est nettement supérieure.

Macroscopiquement, ces lésions sont faites de congestion, d'œdème, d'hémorragies en nappes ou en petits foyers infarcis disséminés. Jamais, à l'examen histopathologique, n'a pu être constaté l'aspect typique de l'infarctus par oblitération vasculaire ; on observe seulement une vasodilatation intense des artérioles et des capillaires, de l'œdème souvent accompagnée d'érythro-diapédèse, témoins de l'hyperperméabilité capillaire, plus rarement des hémorragies vraies par rupture. La topographie des lésions est, à des degrés divers, disséminée au sein des organes, affectant au hasard certains territoires et épargnant les autres, de sorte qu'aucune espèce de systématisation n'est possible.

Au niveau des poumons, les plages d'inondation alvéolaire, souvent parsemées de globules rouges, ou d'alvéolite hémorragique alternent avec les zones emphysémateuses ; les parois alvéolaires sont considérablement épaissies par l'œdème et les cellules de leur épithélium en réaction hyperplasique et hypertrophique, desquament, encombrant la lumière de l'alvéole.

Au niveau des reins, les capillaires du glomérule sont dilatés et gorgés de globules rouges, de sorte que le floculus, augmenté de volume, occupe presque toute la lumière de la capsule. La médullaire est le plus souvent le siège d'une intense vasodilatation, affectant artérioles et capillaires, quelquefois de petites hémorragies interstitielles ; on observe assez souvent une dégénérescence granulo-graisseuse de l'épithélium des tubes contournés.

Ces lésions, rarement mortelles, paraissent le plus souvent réversibles et plusieurs de nos animaux, sacrifiés tardivement, c'est-à-dire plus de trente jours après l'intervention, ne présentaient pas la moindre lésion.

A relire l'ensemble des comptes rendus de nos expériences d'irritation de la partie moyenne de l'aorte abdominale, nous avons pu remarquer à mainte reprise que la fréquence des lésions situées dans la moitié gauche du corps de l'animal était sensiblement supérieure à celle des lésions du côté opposé ; ainsi en est-il, le plus souvent, pour les altérations pulmonaires et sur le lapin 18 par exemple, pour ne citer que lui, la vasodilatation prédomine manifestement au niveau du rein gauche. Il ne semble pas, cependant, eu égard à la variabilité des phénomènes étudiés, que la proportion des constatations faites dans ce sens soit suffisante pour qu'on puisse en tirer une conclusion définitive. Dans ces conditions, on peut parler seulement d'une *prédominance* des lésions du côté gauche. Or, dans la presque totalité des interventions sur l'aorte abdominale, c'est au contact du flanc gauche du vaisseau que, pour des raisons de commodité, a été déposée la solution irritante et l'on pouvait se demander si là n'est pas la raison de la prédominance des lésions dans la moitié homologue du corps. L'hypothèse n'est guère admissible ; les injections, en effet, ne peuvent rester strictement unilatérales ; si minime soit-elle, la diffusion de la petite bille formée par le liquide toxique sur toute la surface d'un vaisseau dont le diamètre, chez le lapin, lui est à peine supérieur, est fatale ; de ce fait, tout le feutrage sympathique adventitiel de l'artère à ce niveau va se

trouver imprégné par la solution irritante. Aussi convient-il de rechercher à ces faits une autre explication : les lésions rénales prédominantes à gauche peuvent s'expliquer aisément par la proximité, par rapport au siège des injections, du pédicule rénal gauche et peut-être par la disposition unilatérale de l'innervation quand il s'agit du splanchnique. Cette explication implique dans la distribution des filets végétatifs une certaine systématisation que, pour d'autres raisons, on peut admettre, comme on le verra au dernier chapitre. Les mêmes constatations ont été faites, en effet, en ce qui concerne les irritations portées sur les nerfs splanchniques, tant le gauche que le droit ; c'est pour une autre raison que nous avons été amené à les pratiquer et à leur propos, on ne peut invoquer évidemment la diffusion du toxique du côté opposé.

Dans le but de comparer quantitativement et qualitativement les lésions obtenues par les irritations adventitielles aortiques aux phénomènes de REILLY classiques, nous avons injecté 1/40 de cm^3 de solution d'huile de croton au 1/100 au contact du nerf splanchnique, à l'émergence du diaphragme, tantôt à gauche tantôt à droite. Les lésions constatées à l'autopsie des animaux et vérifiées par l'examen histopathologique se sont révélées de même nature que celles précédemment décrites. Cependant cette intervention provoque plus fréquemment la mort subite de l'animal quelques instants après l'intervention, sans pour cela que l'autopsie, pratiquée sur le champ, mette aucune lésion en évidence ; lorsque l'animal survit, les lésions du tractus digestif, en particulier du grêle, sont plus souvent observées.

Nous pouvons néanmoins affirmer que les irritations sous-adventitielles de l'aorte abdominale à sa partie moyenne sont, à elles seules, capables de donner lieu à d'authentiques phénomènes de REILLY.

II. — EFFETS DES IRRITATIONS PORTÉES A LA PARTIE SUPÉRIEURE ET INFÉRIEURE DE L'AORTE ABDOMINALE

Pour explorer la susceptibilité de l'adventice sur toute la longueur de l'aorte abdominale, nous avons porté ensuite l'irritation autour de l'origine du tronc cœliaque, tant au-dessus qu'au-dessous. On obtient, en s'adressant à ce segment, des lésions viscérales aussi fréquentes. Comparée à celle des lésions consécutives à l'irritation de la partie moyenne de l'aorte abdominale, leur systématisation est un peu différente et, quoique le nombre d'animaux mis en expérience soit assez restreint, on peut retenir la rareté et la discrétion des manifestations rénales (une fois sur 6 cas), la fréquence plus grande des lésions pulmonaires et du tractus digestif. Les suffusions hémorragiques de la coupole diaphragmatique et des muscles lombaires sont observées une fois sur deux. Voici par exemple un de nos protocoles d'expérience, le seul qui fasse mention d'altérations rénales.

Lapin n° 26|8. — Reçoit le 1er février 1952, au contact de l'adventice de l'aorte abdominale, au-dessous de l'origine du tronc cœliaque, 1|40 de cm^3 d'eau bidistillée. L'animal est sacrifié le 10 février en bon état apparent, par saignée.

L'autopsie montre un petit épanchement séro-sanglant rosé, d'odeur fétide dans la cavité péritonéale. L'intestin est normal, mais les ganglions mésentériques sont très tuméfiés. Les poumons sont seulement infiltrés d'œdème et les reins congestifs. La vessie contient de l'urine dépourvue d'albumine. Le diaphragme est parsemé de traînées hémorragiques, surtout sur l'hémicoupole gauche.

Examen histopathologique.

Ganglions mésentériques. — Elargissement considérable des sinus veineux avec importante réaction réticulo-endothéliale.

Poumons. — Foyers de collapsus alvéolaire alternant avec des zones emphysémateuses ; les capillaires interalvéolaires sont dilatés mais leurs parois sont intactes.

Reins. — Congestion des anses glomérulaires ; pas de lésions épithéliales.

Portant enfin l'irritation sur la partie terminale de l'aorte abdominale, nous avons déposé le toxique sur l'adventice du vaisseau au niveau de sa bifurcation en iliaques primitives. Comme les travaux antérieurs exécutés au Laboratoire de Physiologie le laissaient prévoir, les résultats ont été complètement négatifs ; c'est à peine si, deux fois sur six animaux mis en expérience, nous avons observé de discrètes tâches hyperhémiques sur la surface des poumons ; elles ne correspondaient d'ailleurs à aucun phénomène hémorragique en profondeur.

Ainsi, et de quelque manière qu'on explique ces différences, la susceptibilité de l'adventice de l'aorte abdominale est très variable selon le niveau auquel on s'adresse. Si l'irritation de la partie supérieure et de la partie moyenne du vaisseau sont capables de reproduire, à quelques variantes près, les mêmes lésions, comparables en tous points aux phénomènes de REILLY, sa portion terminale paraît absolument indifférente à l'intervention pratiquée.

Il semble donc qu'au niveau de l'aorte abdominale, il existe, dans une certaine mesure, un rapport entre le siège de l'irritation adventitielle et la fréquence des lésions observées. On verra, dans le dernier chapitre, quelle signification, il nous semble, on peut donner à ce fait.

Chapitre III

MÉCANISME DES LÉSIONS D'IRRITATION

Afin d'établir le rôle que peuvent jouer certains facteurs dans la mise en jeu du mécanisme physiologique des lésions d'irritation, nous avons été amené à procéder à diverses interventions tendant à empêcher l'apparition de ces lésions. Comme cette mise en jeu fait intervenir pour les uns un arc réflexe, comme d'autres insistent plutôt sur le rôle des médiateurs chimiques, nous avons été amené, afin de déterminer la participation des uns et des autres aux phénomènes, à pratiquer deux sortes d'expériences :

1° Expériences de section anatomique ou physiologique de l'arc réflexe ;

2° Expériences de neutralisation des médiateurs chimiques.

Nous avons enfin pratiqué des expériences d'ablation de rein dont l'idée nous est venue fortuitement, comme on le verra par la suite.

1° EXPÉRIENCES DE SECTION ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

A) Novocainisations regionales

La majorité des auteurs admettant actuellement que l'irritation agit sur les fibres sensisitives des formations végétatives et que ces fibres constituent la voie centripète d'un réflexe qui aboutit aux lésions, il paraissait logique de

penser l'interrompre par un anesthésique local porté sur le trajet de ces fibres, en amont du point irrité.

C'est ce que nous avons réalisé. Comme d'autres l'avaient constaté auparavant (TARDIEU), ces expériences de novocaïnisation locale ne diminuent pas dans des proportions sensibles la fréquence des lésions d'irritation végétative. Un lapin sur six est trouvé indemne de toute altération organique ; cette proportion ne dépasse donc pas de manière notable celle des ratés spontanés observés dans les expériences d'irritation. La novocaïnisation n'a même pas empêché la mort d'un animal quelques instants après l'injection irritante (1) chez lequel l'autopsie révéla des lésions multiples déjà constituées. Voici d'ailleurs un de nos protocoles :

LAPIN N° 44|1. — Le 14 mars 1952, on infiltre largement, avec une solution de novocaïne à 1|100 le pédicule rénal gauche et toute la région des gros vaisseaux (aorte et veine cave) au même niveau.

L'animal reçoit quelques minutes après 1|30 de cm^3 d'huile de croton à 1|100 au contact de l'adventice de l'aorte abdominale à 1 cm. environ au-dessous de l'origine de l'artère rénale gauche.

Alors qu'il paraissait en bon état, l'animal est sacrifié le 18 mars.

A l'autopsie, présence dans la grande cavité péritonéale d'une sérosité sanglante assez abondante. Une petite masse ovoïde, ayant l'aspect d'un caillot, est enchâssée dans l'épiploon gastrocolique. Le pôle supérieur du rein gauche est le siège d'une piqueté hémorragique ; la vessie est vide d'urine. On note enfin trois taches hyperhémiques très foncées au niveau de la base du poumon droit.

Examen histopathologique.

Péritoine. — Infiltration œdémateuse, fibrinoïde et parfois hémorragique considérable.

Reins. — Congestion discrète des vaisseaux et capillaires de la médullaire ; petites hémorragies interstitielles rares et discrètes.

(1) Mort qui ne semble pas devoir être attribuée à l'anesthésie générale, car celle-ci avait été interrompue quelques minutes auparavant.

Poumons. — Epaississement des parois alvéolaires et congestion importante des capillaires interalvéolaires ; zones de collapsus alvéolaire. Pas d'alvéolite hémorragique.

Il serait d'ailleurs surprenant qu'une anesthésie locale à la novocaïne, dont les effets sont temporaires, puisse modifier dans des proportions importantes, les effets d'une irritation dont nous avons tout lieu de penser qu'elle est prolongée.

B) Sections nerveuses apres novocainisation

Il paraissait également logique, pour la raison exposée au début du paragraphe précédent, de penser interrompre la voie centripète du réflexe mis en cause par des sections nerveuses.

Nous avons choisi de sectionner les deux splanchniques, pensant que ces nerfs à distribution étendue dans le territoire abdominal et paraissant, chez le lapin, avoir des connexions intimes avec le sympathique thoracique et le stellaire, pourraient servir de voie centripète ou centrifuge aux réflexes susceptibles de créer des phénomènes d'irritation. Par de larges infiltrations de novocaïne à 1/100, on anesthésie les nerfs à sectionner pour se mettre à l'abri des effets que pourraient avoir leur tiraillement, leur élongation, au cours des opérations de découverte et d'isolement. Celles-ci en effet présentent, chez le lapin, quelques difficultés en ce qui concerne le nerf splanchnique droit ; le gauche au contraire est d'un abord facile.

Les résultats obtenus ont été identiques en tout point à ceux des expériences de novocaïnisation et la proportion des animaux sacrifiés, indemnes de toute lésion, est la même. On observe, par ailleurs, les lésions habituelles chez tous les autres, comme si aucune intervention particulière n'avait été pratiquée avant l'irritation végétative.

Il semble donc que ni la novocaïnisation du pédicule rénal et de la région des gros vaisseaux à ce niveau, ni la

section après novocaïnisation des deux nerfs splanchniques, ne soient capables d'empêcher l'apparition des effets d'une irritation de l'adventice de l'aorte abdominale à sa partie moyenne.

2° EXPÉRIENCES DE NEUTRALISATION DES MÉDIATEURS CHIMIQUES

Essayer de protéger le lapin contre le syndrome d'irritation expérimentale par l'injection de substances antagonistes des médiateurs chimiques incriminés pour expliquer son apparition, apparaît légitime. Déjà, avec les modalités que l'on sait, les antihistaminiques de synthèse ont été essayés, sans succès, semble-t-il. Les travaux récents de LABORIT tendent à montrer, on l'a vu, qu'il faut s'adresser surtout aux médiateurs suivants : acétylcholine et histamine. Nous avons utilisé le 3.554 R. P. (Thiazinamium ou Multergan) à propriétés à la fois antihistaminiques et anticholinergiques ; il semble donc répondre à ces exigences.

Avant de pratiquer l'injection irritante, toujours à la partie moyenne de l'aorte abdominale, nous avons donc injecté par voie intramusculaire 1/10 de cm^3 de 3.554 R. P. Le poids moyen des animaux étant d'environ 1 kg. 500, ceci correspond à une dose approximative de 2 milligrammes par kilogramme de poids (1).

Les résultats obtenus par cette méthode ont été négatifs ; les animaux sacrifiés après cinq à six jours présentaient pour la plupart les lésions habituelles. Aussi, plutôt que d'augmenter la dose unique donnée à l'animal, nous avons préféré poursuivre l'administration de la drogue pendant les trois jours qui suivent l'intervention, à raison de 1/10 de cm^3 une fois par jour. L'utilité d'une protection prolongée par l'antihistaminique se déduit en effet du caractère prolongé de l'irritation provoquée. *Aucun* de nos animaux traités de cette façon ne présenta le moindre trouble et leur

(1) Les ampoules de 2 cm^3 de 3.554 R.P., utilisables par voie parentérale, sont dosées à 0,05 g.

autopsie, pratiquée au quatrième jour, ne révéla pas de lésions. Il va sans dire, qu'en dehors de l'injection protectrice, les manipulations auxquelles furent soumis ces lapins furent en tous points identiques à celles que subirent les animaux non traités.

Le 3.554 R. P. paraît donc, à condition d'être administré à doses suffisantes et assez prolongées, exercer une protection efficace de l'animal vis-à-vis du syndrome d'irritation expérimental. Ce résultat milite en faveur du rôle prépondérant joué par les médiateurs chimiques acétylcholine et histamine dans la mise en jeu de son mécanisme d'apparition.

3° ABLATION DU REIN

Nous avons enfin été amené à pratiquer une autre série d'expériences : l'ablation du rein gauche avant l'irritation de l'aorte ou du splanchnique. L'idée de protéger l'animal contre le syndrome d'irritation provoqué par l'irritation de l'adventice de l'aorte abdominale, par l'ablation du rein, nous est venue de la façon suivante ; après quelques expériences où nous avions porté l'irritant sous le péritoine pariétal postérieur, à 1 cm. environ sous le pôle inférieur du rein gauche et un peu en dedans de lui, nous avons constaté à l'autopsie, de manière inconstante il est vrai, les lésions du syndrome, en particulier pulmonaires. Il n'est pas dans nos intentions d'esquisser une interprétation de cette constatation dont nous nous bornerons à souligner le caractère troublant. Ce fait méritera seulement d'être confirmé et expliqué à la lumière de travaux ultérieurs.

On peut néanmoins suggérer qu'une injection pratiquée à un tel niveau, loin de tout organe autre que le rein, dont peut-être elle irrite les filets sympathiques qui débordent de sa capsule, n'agit en définitive que par l'intermédiaire de cet organe ; celui-ci paraît donc constituer, dans le cas particulier qui nous occupe, le seul organe effecteur de l'action irritante.

Pourrait-on étendre cette hypothèse à l'interprétation des effets des irritations de la partie moyenne de l'aorte abdominale dans la région sous-rénale ? Pour le vérifier, nous avons, sur dix lapins, pratiqué une néphrectomie du côté gauche avant de déposer la solution d'huile de croton au contact de l'adventice aortique, à 1 cm. environ au-dessous de l'origine de l'artère rénale gauche, c'est-à-dire au niveau habituel. Seul, un de nos animaux mourut au troisième jour, avec des lésions rénales et pulmonaires importantes. Chez les autres, l'autopsie ne montra presque exclusivement que des lésions du tube digestif dont la fréquence ne paraît pas sensiblement diminuée par la néphrectomie préalable. Celle-ci, par contre, semble supprimer ou à peu près les altérations pulmonaires et du rein restant. Le protocole suivant en fait foi :

Lapin n° 53|5 (1 kg. 720). — Subit le 29 avril 1952 une néphrectomie gauche après ligature du pédicule et de l'uretère. Puis reçoit deux fois 1|40 de cm^3 d'huile de croton 1|100 au contact de l'adventice de l'aorte abdominale, un peu au-dessous de l'origine de l'artère rénale. L'animal est sacrifié le 2 mai, apparemment en bon état.

A l'autopsie : petite quantité de sérosité rosée dans la grande cavité péritonéale.

Intestin. — Nombreuses traînées hémorragiques sur le côlon, intéressant toutes les tuniques sauf la muqueuse qui, à la coupe, paraît indemne. A leur niveau la séreuse paraît dépolie.

Poumons. — La base est le siège d'une tache ecchymotique de la grosseur d'une lentille, superficielle comme le montre la coupe de l'organe à ce niveau ; il n'y a pas d'œdème pulmonaire.

Le rein droit et les autres organes apparaissent macroscopiquement normaux.

Examen histopathologique.

Poumons. — Aspect histologique sensiblement normal.

Rein. — Très légère congestion glomérulaire sans altération des capillaires ; l'aspect de la médullaire est normal.

Si on irrite le nerf splanchnique gauche après avoir pratiqué la néphrectomie du même côté, le fait que cette intervention ne protège pas l'animal de l'atteinte du tractus digestif est encore plus manifeste ; cela tient probablement au fait que l'irritation du splanchnique provoque plus souvent des altérations intestinales que celle de l'adventice aortique. Du moins, les lésions rénales et pulmonaires sont-elles très nettement diminuées dans leur fréquence et leur étendue : sur six animaux elles ne furent observées qu'une fois. Ainsi la néphrectomie protège l'animal contre les effets des irritations adventitielles aortiques ou splanchniques, mais inconstamment. Ces exceptions, on va le voir, sont explicables.

Chapitre IV

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Des travaux antérieurs (Reilly, Brocard, Frumusan, Laplane et Pautrat) avaient déjà mis en lumière la susceptibilité des adventices artériels vis-à-vis des irritations. Les travaux effectués cette année au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux ont exploré à cet égard la susceptibilité de l'adventice de l'aorte abdominale à différents niveaux et montré que sa partie inférieure paraît indifférente à ce genre d'intervention. Une irritation de l'adventice de la partie moyenne de l'aorte abdominale est capable de déterminer l'apparition de phénomènes de Reilly classiques dont l'ensemble est encore appelé syndrome d'irritation. Si l'administration de 3.554 R. P. est capable, dans certaines conditions de protéger l'animal contre ce syndrome, les expériences de novocaïnisation ou de sections nerveuses faites dans ce sens se sont révélées à peu près inefficaces. Tardieu admet, avec les auteurs qu'il cite, que les échecs de cet ordre sont dus à ce qu'on ne peut jamais anesthésier ou sectionner toutes les voies nerveuses centripètes du réflexe, et qu'il en échappe toujours quelqu'une lors des interventions qui peuvent paraître les plus complètes. Cette explication n'est valable que si l'on admet également que l'irritation porte sur les filets sensibles des nerfs végétatifs. Or, les résultats obtenus dans les expériences de néphrectomie préalable semblent permettre de remettre en question cette théorie.

Pour obtenir plus sûrement les lésions du syndrome d'irritation au niveau d'un viscère, de nombreux expérimentateurs ont essayé, le plus souvent avec succès, de faire

porter l'irritation sur le pédicule vasculo-nerveux de ce viscère ou sur les formations végétatives qui l'innervent : REILLY sur le pédicule rénal, BROCARD sur le pédicule hépatique, FRUMUSAN sur l'artère splénique. C'est bien aussi surtout sur le rein gauche que nous avons obtenu les lésions par les irritations de l'aorte abdominale dans la région sous-rénale gauche ; les deux hémi-reins gauche et droit du lapin 18 photographiés côte à côte sont particulièrement démonstratifs à cet égard. Si toutefois les effets de l'irritation végétative ne sont pas strictement cantonnés à l'organe que l'on cherche ainsi à léser, du moins y prédominent-ils nettement le plus souvent. Ainsi, il conviendrait peut-être de faire quelques réserves en ce qui concerne l'ubiquité, la diffusion des lésions, dont la localisation semble malgré tout avoir, dans certaines limites, un rapport avec le siège de l'irritation. En outre, sans écarter complètement la théorie de l'irritation des filets sensibles contenus dans les formations végétatives, cette constatation n'en semble pas moins difficilement compatible avec elle et tendrait à en réduire le champ d'application.

Il en va de même des résultats de la néphrectomie ; s'il est vrai que les lésions du syndrome d'initiation sont le résultat d'un réflexe à point de départ sensitif, on ne voit pas, compte tenu du fait que cette intervention peut être à l'origine d'une paralysie vaso-motrice par choc (1), pourquoi elle protégerait l'animal des altérations qui se développent à distance, dans les poumons et le rein du côté opposé en particulier ; ni pourquoi elle ne modifie pas celles qui apparaissent dans le territoire végétatif correspondant au lieu de l'irritation (lésions intestinales après irritation splanchnique). Pourtant, il en est ainsi, et il faut bien admettre que le rein lui-même participe à la création de ces réactions à distance. Tout se passe comme si, lésé primitivement par l'irritation des filets végétatifs qui l'innervent,

(1) On pourrait, en effet, expliquer par la paralysie vaso-motrice les effets protecteurs de la néphrectomie vis-à-vis des irritations végétatives exercées dans la région rénale ; mais, pour ce faire, il faudrait nécessairement admettre que cette paralysie vasomotrice empêche le spasme vasoconstricteur initial, générateur des lésions, de se produire. Or, les recherches de LABORIT (cf. p. 26) permettent de mettre en doute cette vasoconstriction primitive.

cet organe était alors à l'origine d'influx nociceptifs dont les effets se manifestent, avec plus ou moins d'intensité, dans toute l'économie. Outre ces influx, il est possible que les modifications vasomotrices et trophiques rénales provoquées par l'irritation neuro-végétative, soient à l'origine de perturbations humorales assez importantes pour entraîner ou tout au moins favoriser l'apparition de lésions à distance, De telles inter-réactions d'organes, à type de réflexes viscéro-viscéraux à point de départ rénal, ne sont pas exceptionnelles en clinique, quoique s'observant ordinairement au cours de manifestations moins aiguës (réflexe réno-rénal par exemple). De tels réflexes sont également connus en physiologie : « grâce aux réflexes et grâce aux associations de centres dont le système nerveux est le siège, nos différents organes communiquent donc les uns avec les autres » (FREDERICQ).

Si les choses se passent bien ainsi, si les manifestations à distance sont sous la dépendance de l'organe primitivement lésé, qui sert d'intermédiaire entre elles et l'irritation originelle, on devrait observer, en l'occurence, des lésions rénales chaque fois qu'on constate des réactions à distance après les irritations de l'aorte à sa partie moyenne. Les examens histopathologiques n'ont pas confirmé de manière constante l'existence de ces lésions ; de temps en temps, sur un animal qui présente à l'autopsie des altérations pulmonaires notables, on ne peut noter, à l'examen microscopique du rein, qu'un trouble vasculaire aussi banal qu'une simple vaso-dilatation ; la plupart du temps, d'ailleurs, de tels animaux présentaient de l'albuminurie. Peut-être faudrait-il admettre que des troubles fonctionnels à traduction anatomique discrète suffisent à entretenir, dans l'organe qu'ils affectent, un « tonus irritatif » à effets nocifs multiples.

Chez le lapin, animal sur lequel ont été pratiquées toutes les expériences d'ablation de rein, les échecs de la néphrectomie, dont la fréquence est, on le sait, d'un pour dix interventions, peuvent trouver leur explication dans des raisons anatomiques. A l'inverse de celui de l'homme, le rein gauche du lapin se trouve en effet plus bas situé que le droit, d'un à deux centimètres ; en irritant l'aorte à sa partie

moyenne, à un centimètre sous l'origine de l'artère rénale gauche, rappelons-le, il est manifeste qu'on atteint le plus souvent les filets sympathiques qui innervent le rein *gauche*. Il est cependant permis de penser que dans le seul cas où, malgré la néphrectomie gauche, nous avons observé la mort de l'animal avec des lésions rénales et pulmonaires importantes, ce sont les filets se rendant au rein *droit* que nous avons irrités, par suite d'une anomalie anatomique dans leur trajet. Il ne s'agit évidemment que d'une hypothèse, avec tout ce que cela compte d'incertitude.

En somme, les lésions provoquées paraissent pouvoir être divisées en deux groupes :

1° Celles qui se développent dans le territoire végétatif correspondant au lieu de l'irritation et qui ne sont pas modifiées par la néphrectomie préalable. Il s'agit en particulier des lésions intestinales apparaissant après irritation splanchnique ou bien des lésions primitives du rein gauche après irritation de l'aorte abdominale au niveau habituel.

2° Celles qui se développent à distance (essentiellement dans les poumons et le rein du côté opposé), et qui sont supprimées par la néphrectomie.

Si pour les lésions du premier groupe, la théorie qui veut que l'irritation végétative donne lieu à un réflexe peut seulement être mise en doute, elle semble devoir être écartée en ce qui concerne les secondes. Même si c'est par l'intermédiaire du système nerveux végétatif que se font les interréactions organiques, c'est probablement les altérations anatomiques ou fonctionnelles des organes qui se trouvent sous sa dépendance qui sont à l'origine des troubles observés à distance.

Que l'irritation à des niveaux différents d'un vaisseau tel que l'aorte abdominale ait des effets différents, qu'une irritation produise avec prédilection des lésions dans le territoire des formations nerveuses sur lesquelles elle a porté, et que, à l'exclusion des autres, ces lésions ne soient pas modifiables par l'ablation d'un des organes effecteurs de ce territoire, ces constatations ne font que confirmer une systématisation dans la répartition des filets végétatifs viscéraux que des

données anatomiques et physiologiques précises permettaient déjà d'apprécier. Certes, les formations végétatives ont le plus souvent des territoires de distribution très étendus. Encore convient-il d'établir une distinction entre les formations végétatives telles que la chaîne paravertébrale, les ganglions, ou les nerfs splanchniques d'une part, qui renferment dans leurs troncs des fibres pré et post-ganglionnaires et pour lesquelles il n'y a donc pas lieu de s'étonner de l'étendue des territoires tributaires, et d'autre part les formations périartérielles uniquement formées de fibres post-ganglionnaires, pour lesquelles on ne saurait admettre qu'un territoire de distribution limité et très précis. Or, c'est sur des formations de cet ordre qu'ont porté nos irritations.

Mais un des caractères marquants du système nerveux végétatif, c'est le fait que toute irritation portée en un point diffuse à l'ensemble du système. Or, les résultats de nos expériences inclinent à faire quelques réserves au sujet de ce que l'on pourrait appeler le dogme de la répercussivité sympathique. En effet, si on ne peut nier qu'il existe des effets diffusés à une irritation, il faut les attribuer :

— Soit au fait que l'irritation constitue une excitation particulièrement violente, et la diffusion tient plus alors à la qualité de l'excitation qu'à la nature du système irrité. De semblables phénomènes de diffusion s'observent d'ailleurs à l'échelon du système nerveux de la vie de relation.

— Soit à des phénomènes de répercussivité viscéro-viscérale qui pourrait bien constituer un mode de diffusion habituel au système végétatif. Reste à en expliquer le mécanisme : quelles sont les modalités, les voies qui sont propres à ces interréactions organiques ; il s'agit aussi de savoir pourquoi certains organes, tel que le rein, paraissent être plus particulièrement réactogènes.

Ainsi l'étude du syndrome d'irritation qui, *a priori*, pourrait faire poser le problème d'une distribution anarchique des formations du système nerveux végétatif, permet de conclure, au contraire, à une systématisation relativement précise dans leur répartition.

Les rapports du dernier congrès de physiologie (1952) au sujet des corrélations neuro-végétatives, ont eu pour but, à la lumière des travaux des dix dernières années, de montrer qu'il existe, pour le système nerveux végétatif, une organisation et une systématisation comparables à celles du système nerveux de la vie de relation. Loin de s'opposer aux données anatomiques et physiologiques antérieurement acquises sur la distribution du système nerveux végétatif, cette étude vient donc les confirmer.

On y retrouve également une loi générale propre au système nerveux autonome : l'intervention obligatoire de médiateurs chimiques dans son fonctionnement.

En conclusion, nous pouvons donc faire entrer les données fournies par l'étude du syndrome d'irritation dans le cadre des notions classiques acquises sur le système nerveux végétatif : distribution organique systématique, intervention de médiateurs chimiques dans son fonctionnement. Si ce syndrome comporte des manifestations si intenses et si diffuses, c'est parce qu'il constitue un mode de réaction, banal dans sa nature, mais particulièrement violent, à une incitation inhabituelle.

CONCLUSIONS

1° Des études expérimentales mettent en évidence, depuis 1933, à la suite des travaux de REILLY et de son Ecole, la susceptibilité des formations végétatives vis-à-vis des irritations de toute sorte, dont les effets, à type de désordres vasculaires disséminés dans tout l'organisme, n'ont absolument aucune spécificité. L'ensemble de ces phénomènes est généralement appelé syndrome d'irritation. Son mécanisme n'est que très incomplètement élucidé.

2° Les travaux poursuivis au Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux permettent d'affirmer que l'adventice de l'aorte abdominale n'a pas, sur toute sa longueur, la même sensibilité à cet égard et que, à certains niveaux seulement, son irritation pourrait reproduire le syndrome.

3° L'administration suffisante et prolongée de 3.554 R.P., substance à la fois antihistaminique et anticholinergique, peut protéger l'animal contre le syndrome d'irritation.

4° Les expériences d'ablation du rein ont conduit enfin à suggérer que des réflexes viscéro-viscéraux interviennent dans l'apparition des lésions à distance du point irrité, et à restreindre ainsi la part du facteur « répercussivité sympathique » dans leur dissémination. Le syndrome d'irritation constitue donc seulement un mode de réaction particulièrement violent à une brutale incitation. Son étude vient confirmer par ailleurs deux notions classiques sur le système nerveux végétatif :

Sa distribution systématique ;

Son fonctionnement par l'intermédiaire de médiateurs chimiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS.

Vu :
Le Président du Jury,
R. FABRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 9 Octobre 1952.

Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrami (P.), Bertrand-Fontaine (Mme), Lichtwitz et Fouquet (J.) (1932). — « De l'origine splénique des hémorragies des hépatiques », *Soc. franç. d'hématologie*, 6 avril.
2. Abrami (P.) et Fouquet (J.) (1933). — « Les hémorragies gastro-intestinales des cirrhoses du foie », *Nutrition*, t. III, no 6.
3. Abrami (P.) et Frumusan (P.) (1934). — « Les splénopathies cirrhogènes ; sur une forme de cirrhose hypertrophique anictérique curable par la splénectomie », *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 fév., p. 288.
4. Abrami (P.), Bertrand-Fontaine (Mme), Robert-Wallich et Feldstein (R.) (1938). — « Contribution à l'étude des néphropaties d'origine nerveuse », *Presse Méd.*, 19 janv., no 5, p. 97.
5. Ameline (A.) et Lefebvre (Ch.) (1935). — « L'infarctus du mésentère », *Congrès Français de Chirur. Paris*, p. 21.
6. Antoncic (F. C.) et Hampen Lawson (1941). — « The neurogenic factor in intestinal obstruction », *Gyn. Surg. and Obst.*, 12 mai.
7. Association des Physiologistes de langue française : 20e réunion ; Strasbourg 1952, *Journ. de physiol.*, 1952, no 2.
8. Bachy (G.) (1937). — *Mém. Acad. Chir.*, 17 fév., p. 184.
9. Bardin (P.) (1937). — *L'embolie pulmonaire*, Masson et Cie.
10. Benelli (C.), Geyer (A.), Merceron (P. L.), Rougier (G.) (1952). — *Soc. biol. Bordeaux*, 11 juin.

11. Bernard (A.) (1952). — « Mécanisme pathogénique des pneumopathies post-opératoires », *Press. Méd.*, 23 fév., 60, n° 13, p. 266.

12. Bezançon (F.) et Jacquelin (A) (1924). — « Perturbation vasomotrice dans la genèse des hémoptysies », *Press. Méd.*, 29 mars.

13. Bezançon (F.) et Jacquelin (A.) (1929). — « Hémoptysies et troubles vasomoteurs », *Press. Méd.*, 5 juin, p. 733.

14. Block (W.) et Königsberger (E.) (1924-1925). — « Scarlach und vegetatives Nerven-System », *Ztschr. f. Kinderheilkunde*, 1924, 38, p. 531 et 1925, 39, p. 536.

15. Boeke (J.) (1939-1940). — « Le plexus fondamental sympathique et les cellules interstitielles », *Ann. d'ana. path.*, 16, n° 8, p. 961.

16. Bonamy (M. A.) (1939). — *Chirurgie du ganglion sympathique aortico-rénal*, thèse Paris.

17. Bonnenfant (Fr.) (1940). — *Les hémopéritoines dits spontanés* : étude clinique et expérimentale, thèse Paris.

18. Bonvallet (M.) et Decourt (Ph.) (1944). — *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXXVIII, p. 224.

19. Bonvallet (M.) et Decourt (Ph.) (1944). — *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXXVIII, p. 305.

20. Bovet et Bovet-Nitti (1948). — *Médicaments du système nerveux végétatif*, S. Kager, Bâle, 267.

21. Brincourt (J. C.) (1937). — *Le mécanisme nerveux de la vasomotricité pulmonaire*, thèse Paris.

22. Brocard (H.) (1935). — « Lésions du parenchyme hépatique par injections de toxiques minéraux divers dans la région du système nerveux végétatif abdominal », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, p. 841.

23. Brocard (H.) (1937). — *Physiopathologie de l'innervation hépatique ; les hépatites expérimentales d'origine sympathique*, thèse Paris.

24. Buit (H. du) (1941). — « A propos du rôle réflexe de la muqueuse pharyngée », *Soc. Laryng. des Hôp. de Paris*, mai.

25. Cabanié (H.) (1950). — « Les œdèmes aigus segmentaires de l'intestin grêle », *Sem. des Hôp.*, 14 août, n° 60, p. 2900.

26. Cain (A.) (1934). — « A propos de la communication de Harvier », *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25 fév., p. 333.

27. Cain (A.) et Cattan (R.) (1937). — « Les hémorragies gastriques et duodénales au cours des affections hépato-spléniques », *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 nov., p. 1334.

28. Cain (A.) et Olivier (J.) (1937). — « L'entérorragie rouge solitaire d'origine colique », *Press. Méd.*, n° 76, 22 nov.

29. Carnot, Harvier et Caroli (1934). — « Contribution à l'étude de la splénectomie au cours des cirrhoses du foie », *Rev. Méd. Chir. des mal. du foie*, fév.-mars.

30. Cathala (J.) et Cler (R.) (1940). — « Hématurie et azotémie aiguë d'origine sympathique au cours d'une infection aiguë », *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 nov.

31. Cathala (J.) et Boulenger (P.) (1941). — « Sur l'infection persistante de la caisse du tympan chez les opérés d'antrite, cause de dénutrition et d'athrepsie vraie », *Soc. Péd.*, 18 mars.

32. Cattan (R.) (1943). — « Le rôle du système nerveux végétatif en pathologie gastro-intestinale », *S. A. P. I.*, Tunis-Paris.

33. Champy, Coujard et Coujard-Champy (C.) (1944). — « L'innervation sympathique des vaisseaux », *Arch. mal. cœur et vaisseaux*, mars.

34. Chavany et Daum (1935). — « Tabès et perturbations neuro-végétatives paroxystiques », *Press. Méd.*, 28 sept.

35. Chauchard (P.) (1939). — *Les mécanismes de la régulation nerveuse des organes végétatifs*, thèse Paris.

36. Chauchard (P.) (1950). — « Considérations sur la commande nerveuse sympathique », *Sem. des Hôp.*, n° 62, 22 août, p. 2966.

37. Cheminée (A.) (1935). — *Contribution à l'étude de l'infarctus iléo-mésentérique spontanément curable*, thèse Paris.

38. Conte (M.) (1937). — *Les affinités de la toxine streptococcique pour le système nerveux végétatif ; application à la pathogénie de la scarlatine*, thèse Paris.

39. Contiades (X. J.), Palmer (R.) et Ungar (G.) (1935). — « Mécanisme neuro-humoral histaminique de l'infarctus intestinal », *Congr. Franç de Chir.*, Paris 1935, p. 232.

40. Contiades (X. J.), Ungar (G.) et Naulleau (J.) (1935). — « Recherches expérimentales sur l'action vasculaire des produits de contraste utilisés en artériographie. Application à l'interprétation et à la prévision des accidents de l'artériographie », *Press. Méd.*, 10 oct., p. 1630.

41. Couvelaire (R.) (1933). — *L'œdème aigu du pancréas*, thèse Paris.

42. Couvelaire (R.) et Bargeton (D.) (1933). — *C. R. Soc. biol.*, 22 juill., p. 1435.

43. Danielopolu (D.) (1933). — *Le système nerveux de la vie négétative*, Doin, Paris.

44. Decourt (Ph.). — « Système neuro-végétatif », *Enc. méd. chir.*, 135-110 D.

45. Decourt (Ph.) (1950). — « Un nouvel agent thérapeutique à fonction mixte antihistaminique et anticholinergique : le Thiazinamium » *in Bull. Acad. nat. méd.*, extrait des nos 31-32, p. 632.

46. Decourt (Ph.) (1951). — « Etudes et documents » : Vol. I, *Phénomènes de Reilly et syndrome général d'adaptation de H. Selye*. Vol. II, *De l'étude du mécanisme des phénomènes de Reilly à la découverte des antihistaminiques de synthèse* (sous presse). Edit. Internat. « Hespéris », Tanger.

47. Decourt (Ph.) (1952 *a*). — « Syndrome général d'adaptation de H. Selye et phénomènes de Reilly », *Press. Méd.*, 12 avril, no 25, p. 532.

48. Decourt (Ph.) (1952 *b*). — « Le rôle de la corticosurrénale dans les phénomènes de Reilly ; discussion critique de la conception de H. Selye », *Press. Méd.*, 7 mai, n° 31, p. 663.

49. Decourt (Ph.) et Ducrot (R.) (1951). — « Etude sur la perméabilité capillaire. Action de la Callicréine. Actions antagonistes », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXLV, n^{os} 5-6, p. 353.

50. Delangen (C. D.) (1950). — « Rapport au premier Congr. Internat. de Méd. int. », *Sem. des Hôp.*, 2 sept., n° 65, p. 3491.

51. Delarue (J.) (1936). — *Soc. Anat. de Paris*, 2 avril.

52. Delarue (J.), Justin-Besançon (L.) et Bardin (P.) (1935). — « Contribution à l'étude anatomique et physiopathologique des infarctus du poumon d'origine embolique. Rôle du système nerveux vasomoteur », *Ann. d'Ana. Path.*, t. XII, n° 6, juin, p. 681.

53. Delarue (J.), Justin-Besançon (L.) et Bardin (P.) (1935). — « Le rôle du système nerveux vasomoteur dans le déterminisme des infarctus pulmonaires emboliques », *C. R. Soc. Biol.*, 6 avril, t. CXVIII, p. 1427.

54. Donzelot (E.) et Nouaille (J.) (1941). — « L'infarctus pulmonaire des scléreux et athéromateux », *Press. Méd.*, 17 mai, n° 42-43.

55. Dubreuil et Lacoste (1931). — « Histophysiologie des parois vasculaires », *Ann. d'Ana. Path.*, 1931, p. 988.

56. Ducrot (R.) et Decourt (Ph.) (1950). — « Actions pharmacodynamique d'un dérivé à fonction ammonium quaternaire de la phénothiazine (3.554 R.P.) en dehors de son action antihistaminique », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXLIV, 13-14, p. 911.

57. Ducrot (R.) et Decourt (Ph.) (1950). — « Etude quantitative de l'activité antihistaminique de dérivés à fonction ammonium quaternaire », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXLIV, 13-14, p. 908.

58. Duval (P.) et Binet (L.) (1936 *a*). — « Essai expérimental sur la pathogénie de certaines complications postopératoires », *Acad. de Chir.*, 12 fév., p. 181.

59. Duval (P.) et Binet (L.) (1936 *b*). — « Sur la pathogénie des lésions pulmonaires postopératoires. Note complémentaire », *Acad. de Chir.*, 24 juin, p. 992.

60. Even (R.) (1936). — « Les hémoptysies foudroyantes », *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13 nov., nº 31, p. 1487.

61. Fabre (R.), Rougier (G.), Linquette (Y.) et Joly (R.) (1951). — « Données expérimentales sur l'hyperazotémie consécutive aux autodigestions sanguines », *Soc. Biol. Bordeaux*, 20 juin.

62. Feldstein (R.) (1936). — *Les néphropathies d'origine nerveuse*, thèse Paris.

63. Ferrabouc, Clavel, Paraire et Mozziconacci (1937). — « Hémorragies digestives précoces au cours d'un traitement par le Novarsénobenzol », *Bull. Soc. Dermatol. et Syph.*, 15 avril, p. 661.

64. Fine, Rosenfeld et Gendel (1939). — « The role of the nervous system in acute intestinal obstruction », *Ann. of Surgery*, t. CX, p. 111.

65. Fiolle (J.) (1940). — « Rôle du système nerveux au cours de l'occlusion intestinale », *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir. de Marseille*, 7 oct.

66. Fontaine (R.) et Kunlin (J.) (1935). — « L'infarctus du mésentère. Recherches expérimentales », *Congr. Franç. de Chir.*, Paris, p. 191.

67. Fontaine (R.) et Kunlin (J.) (1936). — « Infractus intestinal et étranglements herniaires », *Press. Méd.*, 20 juin.

68. Fouquet (J.) (1933). — *Les hémorragies des hépatiques ; rôle respectif du foie et de la rate*, thèse Paris.

69. Fourmestraux (A. de) (1935). — « L'infarctus intestinal sans oblitération vasculaire », *Bruxelles Médic.*, nº 18, 3 mai.

70. Frédéricq (H.) (1949). — *Principes de physiologie générale* (4e édit.), Masson, Paris.

71. Friedmann (E.) (1936). — *Le rôle du système nerveux végétatif dans les réactions d'hypersensibilité*, thèse Paris.

72. Frumusan (P.) (1936 *a*). — « Réalisation expérimentale d'hémorragies gastroduodénales et de lésions hépato-spléniques par injection de substances toxiques au contact du sympathique de la rate », *Le sang*, t. X, n° 4, p. 446.

73. Frumusan (P.) (1936 *b*). — *Mécanisme des hémorragies digestives dans les cirrhoses*, thèse Paris.

74. Gastinel (P.) et Conte (M.) (1936). — « Les affinités expérimentales de la toxine streptococcique scarlatineuse pour le système nerveux végétatif », *Soc. Biol.*, 4 juill., p. 996.

75. Gastinel (P.), Conte (M.) et Delarue (J.) (1936). — « Le rôle du système nerveux végétatif dans la physiopathologie de la scarlatine », *Press. Méd.*, 14 nov., n° 92, p. 1806.

76. Gastinel (P.), Pulvenis (R.), Delarue (J.) et Collart (P.) (1936). — « Avenir des inoculations scrotales de syphilis après faradisation des pédicules vasculo-nerveux spermatique et déférentiel », *C. R. Soc. Biol.*, avril, n° 121, p. 1602 et p. 1665.

77. Gosset (J.) et Patel (J.) (1939). — « Contribution à l'étude de l'infarctus de l'intestin », *Arch. Mal. appareil dig. et nutrit.*, t. XXIX, mars, p. 305.

78. Gosset (J.) et Patel (J.) (1939). — « Contribution à l'étude des infarctus viscéraux », *Press. Méd.*, 3 mai.

79. Gratia (A.) et Linz (R.) (1932-1933). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1932, t. XLIX, p. 131, et 1933, t. L, p. 89.

80. Grégoire (R.) (1934). — *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, 14 déc., p. 1394.

81. Grégoire (R.) (1935). — *Bull. et Mém. Soc. Nat. Chir.*, 11 mai.

82. Grégoire (R.) (1936 *a*). — « Trois cas d'infarctus intestinaux par choc », *Mém. Acad. Chir.*, 22 janv., p. 38.

83. Grégoire (R.) (1936 *b*). — « Sur la pathogénie des lésions pulmonaires postopératoires », *Mém. Acad. Chir.*, 24 juin, p. 995.

84. Grégoire (R.) (1936 *c*). — « Les infarctus intestinaux par choc d'intolérance », *Journ. de Chir.*, n° 3, sept., p. 305.

85. Grégoire (R.) (1936 *d*). — « A propos de l'infarctus de l'intestin », *Mém. Acad. Chir.*, 18 nov.

86. Grégoire (R.) (1937). — « Pathogénie des infarctus viscéraux : l'infarctus de l'intestin », *Acad. Chir.*, 5 juillet.

87. Grégoire (R.) et Couvelaire (R.) (1934). — *Bull. et Mém. Soc. Chir.*, 28 nov., p. 1259.

88. Grégoire (R.) et Binet (L.) (1935). — « Infarctus de l'intestin », *Soc. Nat. Chir.*, 1er mai, p. 634.

89. Grégoire (R.) et Couvelaire (R.) (1935 *a*). — « Les infarctus viscéraux expérimentaux », *Soc. Nat. Chir.*, 6 nov.

90. Grégoire (R.) et Couvelaire (R.) (1935 *b*). — *Les échos de la médecine*, 1er déc.

91. Grégoire (R.) et Couvelaire (R.) (1936). — « Les infarctus viscéraux. Recherches expérimentales et interprétation pathogénique », *Journ. Internat. de Chir.*, nº 1, janv.

92. Grégoire (R.) et Couvelaire (R.) (1938). — *Apoplexies viscérales séreuses et hémorragiques*, Paris, Masson.

93. Gutmann (R. A.) (1932). — « Les intolérances digestives », *Press. Méd.*, 5 nov.

94. Halpern (B. N.) (1948). — *Acquisitions médicales récentes*, Flammarion.

95. Hamburger (J.) (1936). — *Physiologie de l'innervation rénale*, thèse Paris.

96. Harvier (P.) (1934). — « Lésions vasculaires de la paroi gastrique dans les hématémèses au cours des splénomégalies », *Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 fév., p. 320.

97. Hedouin (1904). — *Des néphrites bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein*, thèse Paris.

98. Herrenschmidt (J. L.) (1938). — *L'histamine et la tyramine au cours des pneumopathies tuberculeuses et non tuberculeuses*, thèse Paris.

99. Hochrain (M.) et Schleicher (I.) (1941). — *Münchener Mediz. Wschrft.*, 21 mars, 88, nº 12, p. 328.

100. Jacob (P.) (1942). — « Les grandes entérorragies chez les tuberculeux pulmonaires », *Paris Méd.*, fév.

101. Jacob (P.) et Brocard (H.) (1939). — « Les hémoptysies foudroyantes avec rejet minime de sang dans la tuberculose pulmonaire », *Rev. de la Tuberculose*, avril, n° 4, p. 394.

102. Justin-Besançon (L.), Delarue (J.) et Bardin (P.) (1939). — « Considérations anatomopathologique sur les infarctus du poumon », *Press. Méd.*, n° 92, 14 nov., p. 1856.

103. Kourilsky (R.), Guillot (M.) et Ong-Sian-Gwan (1938 *a*). — « Etude sur le mécanisme des lésions hémorragiques d'origine allergique et anaphylactique », *Rev. Immunologie*, t. IV.

104. Kourilsky (R.), Guillot (M.) et Ong-Sian-Gwan (1938 *b*). — « Sur le mécanisme des lésions viscérales hémorragiques d'origine neuro-végétative », *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 juin.

105. Laborit (H.) (1949 *a*). — « Etude de la courbe d'activité cholinestérasique sérique au cours de la maladie post-opératoire », *Sem. des Hôp.*, 18 fév., n° 13, p. 548.

106. Laborit (H.) (1949 *b*). — « Sur le mécanisme physiologique du syndrome d'irritation ; étude expérimentale », *Press. Méd.*, 27 août, n° 55, p. 754.

107. Laborit (H.) (1950). — « Etude expérimentale et clinique des phénomènes neuro-végétatifs dans l'occlusion intestinale », *Sem. des Hôp.*, n° 21, 18 mars, p. 956.

108. Laborit (H.) (1950). — « Le phénomène de potentialisation des anesthésiques généraux », *Press. Méd.*, n° 23, 15 avril, p. 416.

109. Laborit (H.) (1950). — « Le rôle de l'hyperperméabilité capillaire et son traitement dans les syndromes réflexes post-traumatiques localisés », *Sem. des Hôp.*, 18 août, n° 61, p. 2930.

110. Laborit (H.) (1950). — « Les anti-histaminiques de synthèse en chirurgie », *Sem. des Hôp.*, n° 69, 18 sept., p. 3646.

111. Laborit (H.) et Léger (L.) (1950). — « Utilisation d'un antihistaminique de synthèse en thérapeutique pré, per, et postopératoire », *Press. Méd.*, n° 27, 29 avril, p. 492.

112. Ladet (M.) (1937). — *Le syndrome malin au cours des toxi-infections*, thèse Paris.

113. Laignel-Lavastine (1905). — « Contribution à l'étude anatomopathologique du sympathique abdominal dans les infections », *Rev. Méd.*, p. 389.

114. Laignel-Lavastine (1905). — *Recherches sur le plexus solaire*, thèse Paris.

115. Lambret (G.) et Driessens (J.) (1941). — « Rôle du système nerveux végétatif dans la production de l'hypochlorémie au cours de l'occlusion », *Mém. Acad. Chir.*, 25 juin, p. 550.

116. Langeron (L.) (1925). — « De l'œdème aigu du poumon, manifestation viscérale de l'épilepsie », *Press. Méd.*, 17 janv.

117. Langeron (L.) (1944). — « Note sur l'utilisation de la scurocaïne intraveineuse dans les néphropathies. Son action diurétique probablement par mécanisme vaso-moteur », *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 janv., n° 1, 13-14.

118. Langeron (L.), Nolf (V.) et Destombes (A.) (1950). — « Le purpura dit « rhumatoïde », syndrome d'irritation sympathique », *Sem. des Hôp.*, 2 sept., n° 65, p. 3344.

119. Langley (J. N.) (1921). — *The automatic nervous system*, Cambridge.

120. Laplane (R.) (1936). — *Hémorragies intestinales de la fièvre typhoïde. Pathogénie. Rôle du système nerveux végétatif*, thèse Paris.

121. Laplane (R.) et Brocard (H.) (1935). — « Ulcérations gastriques après injection périsplanchnique de substances toxiques », *C. R. Soc. Biol.*, 6 juil., t. CXIX, p. 1112.

122. Laplane (R.) et Brocard (H.) (1937). — « Le rôle du sympathique dans la genèse des capillarites », *Soc. de Dermatol. et Syph.*, 7 juill., p. 1638.

123. Laplane (R.) et Pautrat (J.) (1950). — « Infarctus myocardique expérimental par irritation sous-adventitielle de l'aorte », *Arch. des Mal. cœur et vais.*, oct., n° 10, p. 888.

124. Laporte (R.) (1934). — « Histocytologie des réactions locales d'hypersensibilité », *Ann. Inst. Pasteur*, LIII, déc., p. 598.

125. Laporte (A.) et Pham (H. C.) (1935). — « Le rôle du système nerveux végétatif dans le déterminisme de l'apoplexie utéro-placentaire chez les femelles gravides », *Bull. Soc. d'Obstr. et de Gyn., Paris*, 1er juill., p. 427.

126. Laporte (A.), Compagnon (A.) et du Buit (H.) (1937). — « Nécrose aiguë du pancréas consécutive à l'introduction de corps étrangers dans les ganglions sympathiques cervico-thoraciques », *C. R. Soc. Biol.*, 3 juil., t. CXXV.

127. Last et Loew (1947). — *Journ. Pharmacol. Expert. Thér.*, t. LXXXIX, p. 81.

128. Lataste (J.) (1952). — « Les pancréatites aiguës non septiques », *Gaz. Méd. de France*, t. LIX, n° 4, février, p. 233.

129. Lepoutre (C.) (1938). — « De l'influence d'un rein malade sur le rein du côté opposé », *in L'insuffisance rénale*, Congrès d'Evian.

130. Leriche (R.) (1935). — « Sur l'infarctus intestinal », *Congr. Franç. de Chir. Paris*, p. 181.

131. Leriche (R.) (1940). — *Chirurgie de la douleur*, Masson édit.

132. Leriche (R.) (1941). — « A propos du rôle du système nerveux dans l'occlusion intestinale », *Press. Méd.*, 8 fév., nos 12-13, p. 12.

133. Leriche (R.) (1943). — *Physiopathologie et chirurgie des artères*, Masson et Cie Edit.

134. Le Seac'h (Ch. M.) (1936). — *L'image granitée post-hémoptoïque* (étude clinique et pathogénique), thèse Paris.

135. Lewis (Th.) (1927). — *Blood vessels of the human skin and their responses*, Londres, Shaw.

136. Mc Gravack et Coll. (1947). — *Am. J. Med. Sc.*, t. CCXIII, p. 418.

137. Manwaring, Chilcote et Hosepian (1923). — « Perméabilité capillaire dans l'anaphylaxie », *J. Am. Méd. Ass.*, 80, p. 303.

138. Marquezy (R. A.) et Ladet (M.) (1938). — « Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Le rôle du système nerveux végétatif », *Rapport au X^e Congr. des Pédiatres de langue française*, Paris.

139. Marquezy (R. A.), Ladet (M.) et Gauthier-Villars (P.) (1938). — « Les lésions viscérales au cours du syndrome malin toxi-infectieux. Le rôle du système neuro-végétatif », *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 mai, p. 923.

140. Mauriac (P.) (1942). — « Le rôle essentiel du système nerveux végétatif en pathologie » , *Press. Méd.*, 14 janv.

141. May (Et.), Mozziconnacci (P.) et Westzlar (M.) (1940). — « Grippe à forme vasculoplégique pulmonaire et rénale avec azotémie aiguë », *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 août.

142. Melles, Simon (A.) et Staub (A. M.) (1937). — « Libération de substances histaminiques au cours des réactions allergiques provoquées par l'arsénobenzène chez le cobaye », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXXV, 3 juill.

143. Milian (1934). — « Pancréatite hémorragique au cours d'un traitement par l'arsénobenzène », *Bull. Soc. Dermat.*, 21 juin.

144. Monges (H.) (1940). — *Les paralysies aiguës de l'estomac*, thèse Marseille.

145. Moulonguet (A.) (1935). — « A propos des infarctus intestinaux sans lésions vasculaires », *Soc. Nat. Chir.*, bull. n° 23, 6 juillet.

146. Nobili (R. de) (1942). — *Les grandes enterrorragies des tuberculeux pulmonaires ; rôle du système nerveux végétatif*, thèse Paris.

147. Nordmann (1933). — *Kreislauftorungen und pathologische Histologie*, Leipzig, Th. Steinkoppf.

148. Olivier (J.) (1937). — *Entérorragies solitaires d'origine colique*, thèse Paris.

149. Papilian (V.) et Jianu (S.) (1928). — « Influence du système neuro-végétatif sur le système réticulo-endothélial », *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVIII, p. 60.

150. Patel (J.) et Gosset (J.) (1935). — « Remarques sur la maladie des infarctus de l'intestin », *Journ. de Chir.*, t. XLV, n° 3, mars.

151. Pham (H. C.) (1935). — « L'action de l'endotoxine cholérique sur le système neuro-végétatif abdominal », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, 4 mai, p. 78.

152. Pilliet (H.) (1941). — *Le rôle du système neuro-végétatif et son retentissement sur le diencéphale dans l'évolution des ulcères gastro-duodénaux*, thèse Paris.

153. Pocoulé (A.) (1937). — *Recherches sur l'histaminémie normale et pathologique*, thèse Paris.

154. Ravina (A.) (1933). — « Les rapports des ulcérations gastriques avec les altérations du système nerveux central », *Press. Méd.*, 18 janv.

155. Reilly (J.) et Laplane (R.). — « Système végétatif : rôle du système nerveux végétatif au cours des infections », *Enc. Méd. Chir.*, 135-110 D.

156. Reilly (J.), Rivalier (E.), Compagnon (A.) et Laplane (R.) (1934) — « Hémorragies, lésions vasculaires et lymphatiques du tube digestif déterminées par l'injection périsplanchnique de substances toxiques diverses », *C. R. Soc. Biol.*, 5 mai. t. CXVI, p. 24.

157. Reilly (J.), Rivalier (E.), Compagnon (A.), Laplane (R.) et du Buit (H.) (1935). — « Sur la pathogénie de la dothiénentérie. La fièvre typhoïde expérimentale », *Ann. de Méd.*, t. XXXVII, n° 2, fév., p. 182 ; n° 3, mars, p. 241 ; n° 4, avril, p. 321.

158. Reilly (J.), Rivalier (E.), Compagnon (A.), Pham (H. C.), Friedmann (E.) et du Buit (H.), (1936 *a*). — « Les infections éberthiennes larvées : 1° leur reproduction expérimentale et leur rôle dans l'immunité ; 2° le rôle de l'inflammation

hyperergique et l'intervention du système neuro-végétatif dans son mécanisme », *Ann. de Méd.*, t. XXXIX, n° 2, fév., p. 120.

159. Reilly (J.), Rivalier (E.), Compagnon (A.), Pham (H. C.), Friedman (E.), et du Buit (H.) (1936 *b*). — « Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité » *Ann. de Méd.*, t. XXXIX, n° 2, fév., p. 165.

160. Reilly (J.), Compagnon (A.), Laporte (A.) et du Buit (H.) (1942). — *Le rôle du système nerveux en pathologie rénale*, Masson et Cie, Paris.

161. Rennick, Mayer et Coll. (1945). — *Fed. Proc.*, t. IV, p. 133.

162. Rivalier (E.) (1939). — « Données fournies par l'expérimentation animale sur le mécanisme sympathique de certains accidents dus aux arsénobenzènes », *Rapport à la Soc. de Dermat.*, juin.

163. Rivalier (E.), Pham (H. C.), Decourt (Ph.) et Brocard (H.) (1939). — « Etude expérimentale de certains accidents dus aux arsénobenzènes. Rôle du système neuro-végétatif dans leur production », *Ann. Dermat.* et *Syph.*, 7e série, t. X, n° 3, mars, p. 192.

164. Robinson (S.) (1920). — « On the etiology of their arteries supplying the stomac and the duodenum an their relation to ulcer », *Surg., Gyn. Obst.*, XXX, 374.

165. Robinson (S.) (1936). — « A classification of the gastro-duodenal ulcers on the basis of their etiology », *Am. J. digestive diseases*, III, 375.

166. Roger (G. H.) et Binet (L.). — *Traité de physiologie normale et pathologique*, Masson.

167. Rousset (D.) (1934). — « Dilatation aiguë post-opératoire de l'estomac compliquée de perforation », *Press. Méd.*, 29 sept. p. 1518.

168. Santy (1919). — « Néphrite complexe provoquée par une balle du pédicule rénal », *Lyon Chirurgical*, février, p. 11.

169. Schwartz (A.) (1936). — « Un cas d'infarctus du grêle post-opératoire », *Acad. Chir.*, 18 nov., p. 1253.

170. Selye (H.) (1936). — « Appendicite phlegmoneuse aiguë produite par l'administration intraveineuse d'histamine », *The Lancet*, n° 5908, 21 nov., p. 1210.

171. Servelle (1942). — *La chirurgie du splanchnique*, Maloine.

172. Soupault (R.) et Benassy (J.) (1941). — « Conceptions actuelles sur l'occlusion aiguë du grêle », *Paris Médic.*, 10 sept., p. 146.

173. Spinelli (A.) (1932). — « Lesioni del rene consecutive ad irritazione dei nervi del peduncolo. Ricerche sperimentali ed anatomopatologica », *Annali italiani di chirurgica*, vol. XI, fasc. VI, 30 juin.

174. Stern (J.) (1951). — « Recherches sur un nouvel antihistaminique : le Thiazinamium », *in Maroc Médical*, n° 34, avril, p. 411.

175. Stöhr (J.) (1935). — « Observation anatomique sur l'innervation des vaisseaux sanguins », *Bull. Soc. Franç. de Dermat.*, p. 1165.

176. Suire (P.) (1942). — « La dilatation aiguë digestive post-opératoire, trouble de la perméabilité digestive », *Press. Méd.*, 18-21 fév., p. 173.

177. Tardieu (G.) (1942). — « Le tuphos. Etude physiopathologique de l'atteinte du diencéphale au cours de la fièvre typhoïde », *Press. Méd.*, 21-24 janv.

178. Tardieu (G.) et Tardieu (C.) (1948). — *Le système nerveux végétatif*, Masson.

179. Tardieu (G.) et Tardieu (C.) (1950). — « Syndrome d'irritation et syndrome d'adaptation », *Sem. des Hôp.*, n° 62, 22 août, p. 2951.

180. Tardieu (G.) et Pocidalo (J. J.) (1950). — « Curarisants et nicotinisants. A la recherche d'un traitement idéal des troubles végétatifs mortels », *Sem. des Hôp.*, n° 62, 22 août, p. 2962.

181. Tinel (J.) (1937). — *Le système nerveux végétatif*, Masson et Cie, Paris.

182. Tinel (J.) et Ungar (G.) (1935). — « Vasodilatation et libération locale de substances histaminiques », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, p. 1148.

183. Tinel (J.), Ungar (G.) et Zerling (M. R.) (1935). — « Libération de substances histaminiques dans les états de choc », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, p. 1150.

184. Tinel (J.), Ungar (G.) et Grossiord (A.) (1935). — « Libération de substances histaminiques dans l'embolie cérébrale expérimentale », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXIX, p. 702.

185. Tournay (1939). — *Système nerveux végétatif ; physiologie*, Paris, Hermann et Cie.

186. Tzanck (A.) et Lewi (S.) (1939). — « Rôle du grand sympathique dans les accidents de l'arsénothérapie », *Rapport à la Soc. de Dermat.*, juin.

187. Ungar (G.) (1934). — *Contribution à l'étude de l'organisation du fonctionnement du système nerveux végétatif. Les phénomènes de libération*, thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, Press. Univers.

188. Ungar (G.) (1935). — « Effets de l'excitation du bout périphérique des nerfs sensitifs sur la sécrétion gastrique. Transmission neuro-hormonale histaminique », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVIII, p. 620.

189. Ungar (G.) (1936). — « Démonstration de la mise en liberté de substances histaminiques. Transmission neuro-hormonale histaminergique », *Journ. de Physiol. et Pathol. Gén.*, t. XXXIV, n° 1, mars, p. 77.

190. Ungar (G.), Contiades (X. J.), Grossiord (A.) (1935). — « Libération de substances histaminiques par excitation du bout périphérique du splanchnique. Lésions hémorragiques de l'intestin par injection intra-artérielle d'histamine », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXX, p. 328.

191. UNGAR (G.), GROSSIORD (A.) et BRINCOURT (J. C.) (1935). — « Sur l'intervention d'un processus neuro-humoral histaminique dans la pathogénie des infarctus pulmonaires », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXX, p. 632.

192. UNGAR (G.), PALMER (R. G.) et CONTIADES (X. J.) (1935). — « Libération de substances histaminiques dans les infarctus de l'intestin », *C. R. Soc. Biol.*, t. CXX, p. 326.

193. UNGAR (G.) et ZERLING (M. R.) (1935). — « Intervention d'une transmission neuro-hormonale dans la vaso-dilatation dite antidromique. Arguments en faveur de l'existence des nerfs histaminergiques », *C. R. Acad. des Sc.*, t. CC, p. 1790.

194. UNGAR (G.) ZERLING (M. R.) et POCOULÉ (A.) (1935). — « Sur la nature histaminique de la substance libérée par l'excitation antidromique des nerfs sensitifs », *C. R. Soc. Biol.*, fév., t. CXVIII, p. 778.

195. UNGAR (G.), GROSSIORD (A.) et BRINCOURT (J. C.) (1936). — *Ann. d'An. Path.*, fév., t. XIII, p. 189.

196. UNGAR (G.) et PARROT (1938). — « Sur la nature de la substance libérée au cours de la vasodilatation antidromique », *C. R. Soc. Biol.*, 26 nov., t. CXXIX, p. 753.

197. VILLARET (M.) (1935). — « Recherches sur les embolies pulmonaires », *Bull. Acad. de Méd.*, fév., 3e série, 113, 6065.

198. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et de SEZE (St.) (1931). — « Sur les effets cardio-vasculaires des embolies cérébrales expérimentales », *Press. Méd.*, 30 sept., nº 78, p. 1429.

199. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et BARDIN (P.) (1935). — « Les embolies pulmonaires expérimentales. Etude technique et premiers résultats physiologiques », *Ann. de Méd.*, avril, 37, nº 4, p. 305.

200. VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.) et BARDIN (P.) (1936). — « Etude critique des conceptions actuelles sur les embolies et infarctus viscéraux et en particulier sur les embolies pulmonaires », *Press. Méd.*, 30 mai, nº 44, p. 873.

201. VILLARET (M.) et CACHERA (R.) (1939). — *Les embolies cérébrales*, Masson et Cie.

202. WEISS (A.) (1935). — « Weitere Beitrage zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis », *Virchows Archiv.*, déc.

203. WHITE et SMITHWICK (1941). — *The automatic nervous system*, 2e éd., New-York.

Imp. R. SAMIE, 21-23, rue Teulère - Bordeaux — Dépôt légal n° 15.384 — 4e Trimestre 1952